

Динаміка рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у жінок із гіперандрогенією в анамнезі

Л. Ю. Стаселович, Т. Г. Романенко, Г. М. Жалоба

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності на тлі гіперандрогенії (ГА) в анамнезі як маркера ранньої діагностики плацентарної недостатності (ПН).

Матеріали та методи. Проведено оцінку рівнів гормонів і плацентарних білків у 48 вагітних із ГА в анамнезі, які становили основну групу (ОГ), й 45 здорових вагітних без андрогенії та обтяженого акушерського й соматичного анамнезу, які увійшли до контрольної групи (КГ). Під час динамічного спостереження за вагітністю в периферичній крові визначали концентрацію:

- гормонів: естріолу (ЕЗ), плацентарного лактогену (ПЛ), кортизолу (Кр), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), тестостерону (Т), 17-гідроксипрогестерону (17-ОП);
- плацентарних білків: плацентарного α 1-мікроглобуліну (ПАМГ), α 2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ); трофобластичного β -глікопротеїду (ТБГ) та тестостерон-естрадіол-зв'язувального глобуліну.

Результати. Найбільш виражені відмінності між групами щодо рівня ПЛ спостерігалися на 16–20 тиж.: $409,3 \pm 31,4$ нмоль/л в ОГ проти $1288,7 \pm 112,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,01$). Достовірне зниження вмісту ЕЗ в ОГ порівняно з КГ відзначалося протягом усієї вагітності ($p < 0,05$). Концентрація ТБГ в ОГ та КГ до 36 тиж. в 3–4 рази перевищувала вміст цього гормону, характерний для 20 тиж. вагітності. Рівень ПАМГ в ОГ становив 32,0–50,0 нг/мл у терміні 20–40 тиж. вагітності та достовірно перевищував відповідний показник у КГ у 2–3 рази ($p < 0,05$). Рівень Кр протягом усього періоду гестації був достовірно нижчим в ОГ ($p < 0,01$). Рівень 17-ОП у КГ підвищувався із $5,2 \pm 0,9$ нмоль/л на 20 тиж. вагітності до $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л на 36–40 тиж., тоді як в ОГ – з $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л до $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л відповідно.

Висновки. ПН у вагітних із ГА в анамнезі розвивається з 16 тиж. вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень. У терміні вагітності 16–20 тиж. характерне зниження вмісту ПЛ, ЕЗ і Кр на тлі одночасного підвищення концентрації плацентарних білків – ПАМГ, АМГФ і ТБГ. Додатково, з 24 тиж. вагітності достовірно знижується рівень Т, а після 32 тиж. – 17-ОП і ДГЕА-С.

Ключові слова: гіперандрогенія, вагітність, плацентарна недостатність, гормональний баланс, плацентарні білки, плацентарні гормони, ускладнення вагітності, фетоплацентарний комплекс, перинатальні наслідки.

Dynamics of hormone and placental proteins levels during pregnancy in women with the history of hyperandrogenism

L. Yu. Staselovych, T. G. Romanenko, H. M. Zhaloba

The objective: to analyze the dynamics of hormone and placental proteins levels during pregnancy in women with a history of hyperandrogenism (HA) as a marker for early diagnosis of placental insufficiency (PI).

Materials and methods. The level of hormones and placental proteins was assessed in 48 pregnant women with a history of HA who formed the study group (SG), and in 45 healthy pregnant women, without a complicated obstetric and somatic history, who formed the control group (CG). During dynamic pregnancy monitoring, the following concentrations were determined in peripheral blood:

- hormones: estriol (E3), placental lactogen (PL), cortisol (Cr), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), testosterone (T), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP);
- placental proteins: placental α 1-microglobulin (PAMG); α 2-fertility microglobulin (AFMG), trophoblastic β -glycoprotein (TBG) and testosterone-estradiol-binding globulin (TEBG).

Results. The most pronounced differences between the groups in PL level were found at 16–20 weeks – 409.3 ± 31.4 nmol/L in the SG versus 1288.7 ± 112.7 nmol/L in the CG ($p < 0.01$). A significant decrease in the E3 concentration in SG compared to the CG was determined throughout pregnancy ($p < 0.05$). The concentration of TBG in the SG and CG up to 36 weeks of pregnancy was 3–4 times higher than the level of this hormone, typical for 20 weeks. The level of PAMG in SG was 32.0–50.0 ng/mL in the period from 20 to 40 weeks of pregnancy and was 2–3 times higher than its level in the CG ($p < 0.05$). Cr concentration was significantly lower ($p < 0.01$) throughout the gestation period in pregnant women in the SG. The 17-OHP level increased in the CG from 5.2 ± 0.9 nmol/L at 20 weeks of pregnancy to 20.1 ± 1.8 nmol/L at 36–40 weeks, and the SG – from 6.8 ± 0.8 nmol/L to 13.2 ± 1.2 nmol/L, respectively.

Conclusions. Placental insufficiency in pregnant women with a history of hyperandrogenism develops from 16 weeks of pregnancy against the background of pronounced dysgормонаl and dysmetabolic disorders. At 16–20 weeks a typical decrease in

PL, E3 and Cr levels against the background of a simultaneous increase in the concentrations of placental proteins PAMG, AFMG and TBG were found. In addition, from 24 weeks of pregnancy the level of T significantly decreases, and after 32 weeks of pregnancy – 17-OHP and DHEA-S concentrations.

Keywords: hyperandrogenism, pregnancy, placental insufficiency, hormonal balance, placental proteins, placental hormones, pregnancy complications, fetoplacental complex, perinatal outcomes.

За останні десятиліття значно розширилися можливості лікування ендокринної неплідності, що призвело до підвищення частоти досягнення вагітності в популяції. Настання вагітності у жінок після корекції гормонального балансу ліквідує попередню неплідність, однак нормалізація гормонального балансу під час вагітності та пологів не відбувається [1–3].

Для розуміння процесів, що відбуваються в організмі пацієнток із гіперандрогенією (ГА) під час вагітності, слід оцінити функцію кори надниркових залоз. Визначення рівня дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) розглядається клініцистами як абсолютно необхідне дослідження при оцінці ступеня корекції ГА у пацієнток із гірсутизмом, адже цей гормон є критерієм продукції андрогенів наднирниками, оскільки він не утворюється в яєчниках ані в нормі, ані при патології [4, 5]. За сучасними уявленнями, ДГЕА-С секретується як плодом, так і організмом матері під час вагітності. Утворюючись у пучковій і сітчастій зонах кори надниркових залоз, стероїди гідроксильються та сульфатуються у надниркових залозах і печінці плода, після чого переносяться до плаценти, де відбувається ароматизація – перетворення нейтральних стероїдних гормонів (ДГЕА-С) у фенольні естрогени [4, 6].

17-гідроксипрогестерон (17-ОП) є найбільш специфічним маркером наднирникової ГА при недостатності 21-гідроксилази [6–8].

Поряд з андрогенним ефектом тестостерон (Т) здатний чинити потужний анаболічний вплив на різні органи й тканини (м'язи, нирки, печінку), тобто підвищувати в них синтез білка, стимулювати ріст і розмноження клітин [9]. В організмі основна кількість Т знаходиться у зв'язаному стані з тестостерон-естрадіол-зв'язувальним глобуліном (ТЕЗГ). Саме співвідношення Т і ТЕЗГ чітко відображає стан органів, що секретують андрогени, та є найчутливішим тестом секреції андрогенів, а також надійним маркером ефективності лікувальних заходів при ГА як поза вагітністю, так і під час неї [8, 10].

Порушення функціональних зв'язків у системі мати – плацента – плід спричиняє патологічний перебіг вагітності, призводячи навіть до її переривання. Рівень секреції плацентарних гормонів відображає динаміку розвитку плаценти й плода протягом вагітності. У зв'язку з цим визначення гормональних показників на будь-якому етапі вагітності може слугувати тестом для оцінки функції плаценти та стану плода.

Для досягнення народження здорових дітей у жінок із ГА необхідне проведення підготовчої терапії глюкокортикоїдами [11]. Її застосування дозволило знизити частоту вторинної неплідності у 2,6 раза та зберегти вагітність із народженням життєздатної дитини у 77,4% пацієнток із цією патологією [12].

Дотепер немає єдиної думки щодо допустимості й тривалості лікування глюкокортикоїдами під час вагітності. Більшість авторів вказують на необхідність продовження застосування глюкокортикоїдів під час

вагітності, оскільки їх скасування може спричинити переривання вагітності та виявляти ефект вірилізації при ГА матері на плід жіночої статі [10, 12].

У дослідженнях показано, що на зниження екскреції андрогенів і підвищення рівня глюкокортикоїдів у жінок із ГА при загрозі передчасного переривання вагітності ефективно впливає преднізолон у дозі 2,5–5 мг перорально 1 раз на добу впродовж 6–12 днів. Це сприяє пролонгації вагітності, усуває клінічні симптоми загрози передчасного переривання вагітності та не спричиняє побічних ефектів [13–15].

Глюкокортикоїдна терапія в I і II триместрах вагітності може бути поступово скасована з урахуванням вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі. До цього часу повністю формується ендокринна система плода і плаценти, а також завершується процес формування регуляторних взаємозв'язків у цій системі. Слід зазначити, що дексаметазон, хоч і є слабким, проте імуносупресором, а його тривале застосування може збільшувати частоту інфекційних ускладнень у післяпологовий період. До того ж при тривалій терапії дексаметазоном під час вагітності у 10% випадків розвивається плацентарна недостатність (ПН) [14].

Застосування метформіну під час вагітності знижує рівень Т, надлишкову масу тіла та значно зменшує кількість ускладнень під час вагітності та у післяпологовий період у жінок із ГА на тлі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [16, 17].

Отже, з'ясування характеру ендокринних змін у фетоплацентарній системі (ФПС) вагітних із ГА в анамнезі дозволить сформувати повніше уявлення про механізми її впливу на перебіг вагітності, пологів і перинатальні наслідки, а також оцінити діагностичну й прогностичну значущість визначення низки гормональних та білкових показників для ранньої діагностики ПН, що, своєю чергою, сприятиме проведенню патогенетично обгрунтованої терапії у цього контингенту жінок. Розробка раціональних принципів ведення вагітних цієї групи сприятиме не лише доношуванню вагітності до терміну пологів, але й забезпечить народження здорових дітей.

Мета дослідження: аналіз динаміки рівнів гормонів і плацентарних білків протягом вагітності на тлі ГА в анамнезі як маркера прогнозування та ранньої діагностики розвитку ПН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, на базі Київського обласного перинатального центру за період 2022–2024 рр. (клінічна база кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) вивчено динаміку рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у 93 жінок. До основної групи (ОГ) увійшли 48 жінок із ГА в анамнезі, до контрольної групи (КГ) – 45 соматично здорових вагітних без акушерських ускладнень

та ГА в анамнезі. У всіх пацієнток ОГ діагноз ГА яєчникового генезу (СПКЯ) був встановлений до настання поточної вагітності. Діагностику СПКЯ здійснювали відповідно до критеріїв Роттердамського консенсусу (ESHRE / ASRM, 2003). Аналіз клінічної характеристики продемонстрував, що основними скаргами жінок із ГА в анамнезі були порушення менструального циклу, неповноцінна репродуктивна функція та гіперандрогенні дермопатії. Вагітність у жінок обох досліджуваних груп настала природним шляхом.

У всіх вагітних досліджували вміст у сироватці крові:

- гормонів: естріолу (ЕЗ), плацентарного лактогену (ПЛ), кортизолу (Кр), ДГЕА-С, Т, 17-ОП;
- плацентарних білків: плацентарного $\alpha 1$ -мікроглобуліну (ПАМГ), $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності (АМГФ), трофобластичного β -глікопротеїду (ТБГ) та ТЕЗГ.

Визначення рівнів гормонів і плацентарних білків здійснювали імунорадіометричним методом на автоматичному гамма-лічильнику "CEA-IRE SORY" (Франція) з використанням наборів моноклональних антитіл, мічених ^{125}I (IMMUNOTECH, Чехія).

Забір крові з кубітальної вени пацієнток здійснювали натщесерце, у проміжку з 10:00 до 12:00. Отриману після центрифугування сироватку запаювали в ампули та зберігали при температурі -20°C до моменту використання. Визначення стероїдних і білкових субстанцій проводили в динаміці гестаційного процесу, починаючи з 16-го і до 40-го тиж. вагітності.

Усі гормональні дослідження виконувалися в приватних клінічних лабораторіях «Сінево» та «Діла».

Достовірність різниці парних середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0 [18].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду всіх учасниць.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітність у всіх досліджуваних жінок настала природним шляхом. Кількість жінок, які завагітніли вперше, становила 28 (58,3%) в ОГ та 18 (40,0%) у КГ. Завагітніли повторно 20 (41,7%) представниць ОГ та 27 (60,0%) учасниць КГ. Вагітні, що народжували вперше, становили 33 (68,7%) випадки в ОГ та 24 (53,3%) у КГ. Повторні пологи у жінок із ГА відбулися у 15 (31,3%) випадках, без ГА – у 21 (46,7%).

Протягом гестаційного періоду у пацієнток ОГ відзначали такі ускладнення: загроза переривання вагітності – 18 випадків (37,5%), істміко-цервікальна недостатність – 8 (16,7%), гестаційні анемії – 17 (35,4%), плацентарна дисфункція – 13 (27,1%), загроза передчасних пологів – 12 (25,0%), преєклампсія – 9 (18,7%), синдром затримки росту плода – 7 (14,6%), передчасні пологи – 9 (18,7%), оперативне розродження – 17 (35,4%). Усі ці показники були достовірно вищими порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Наявність високої частоти акушерських ускладнень у жінок із ГА в анамнезі потребує вивчення у них гормональної функції системи мати – плацента – плід.

У літературі наявні численні повідомлення про доцільність визначення ПЛ як інформативного показника стану плода і плаценти, оскільки його синтез забезпечується лише повноцінним у функціональному відношенні синтицієм.

Аналізуючи динаміку продукції ПЛ (рис. 1) у досліджуваних вагітних обох груп, спостерігалось лінійне підвищення рівня цього гормону в міру прогресування

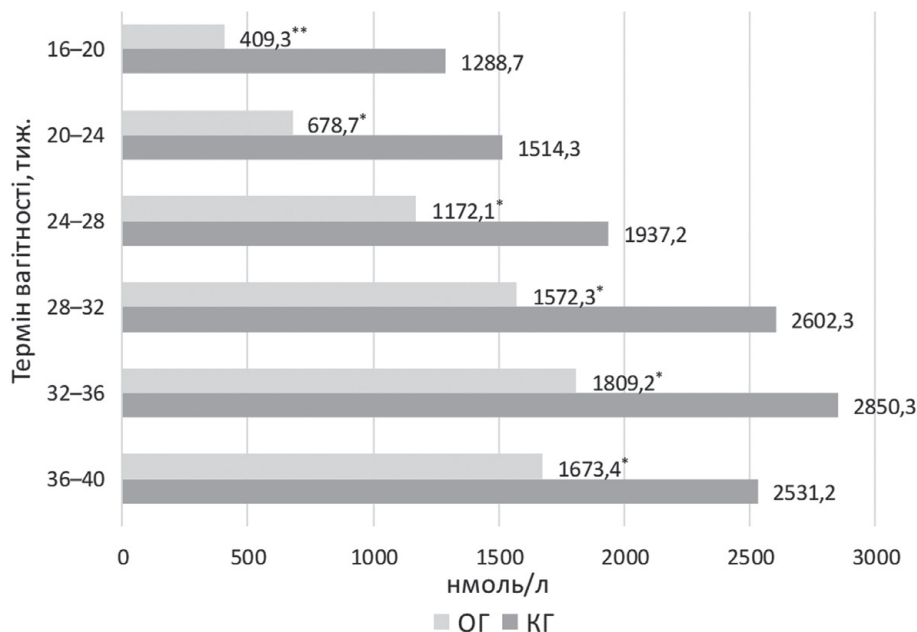


Рис. 1. Динаміка рівня ПЛ протягом вагітності в обстежених групах

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно КГ, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

гестаційного процесу з вищим значенням на 36-му тиж. та подальшим зниженням до 40-го тиж. вагітності.

Однак середні значення цього гормону в ОГ протягом усього періоду спостереження були достовірно нижчими порівняно з показниками КГ. Так, найбільш виражені відмінності між групами спостерігалися на 16–20 тиж.: $409,3 \pm 31,4$ нмоль/л в ОГ проти $1288,7 \pm 112,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,01$). Надалі на інших термінах вагітності різниця зберігалася достовірною, але менш вираженою ($p < 0,05$). За весь період спостереження, з розвитком вагітності в ОГ відзначалося підвищення концентрації ПЛ, однак його рівень жодного разу не досягав значень, характерних для відповідного терміну вагітності в КГ. Отже, достовірно низький рівень ПЛ у жінок ОГ, починаючи з 16 тиж. та впродовж усієї вагітності, свідчить про функціональну неповноцінність плаценти, що може вказувати на внутрішньоутробне страждання плода у вагітних із ГА в анамнезі.

Паралелізм, що існує між тяжкістю фетального дистресу та рівнем естрогенів, дає підстави вважати, що кількісне визначення вмісту естрогенів у крові матері під час вагітності є інформативним показником стану плода й дозволяє визначити страждання, що починається, або виражене страждання.

Отримані результати (рис. 2) свідчать про достовірне зниження рівня ЕЗ в ОГ порівняно з КГ протягом усієї вагітності, причому однаковою мірою ($p < 0,05$).

Така динаміка зміни концентрації гормону ЕЗ свідчить про явне зниження функціональних резервів системи мати – плацента – плід у вагітних із ГА в анамнезі протягом усієї вагітності порівняно з КГ.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до алогенного плода важливу роль відіграють синтезовані плацентою білки. Володіючи потужною імуносупресивною активністю, ці білки беруть

участь у пригніченні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної до генетично чужорідного плода. Наразі виокремлено і зареєстровано близько 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний із вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Найбільше діагностичне значення мають ТБГ, ПАМГ та АМГФ. Як маркери материнської (ПАМГ і АМГФ) і плодової (ТБГ) частин плаценти, вони дозволяють оцінювати механізми взаємодії у ФПС, проводити ранню діагностику гестаційних ускладнень і виявляти ранні ознаки внутрішньоутробного страждання плода.

Аналіз динаміки ТБГ (рис. 3) протягом усього періоду спостереження показав, що його рівень підвищується з терміном прогресування вагітності в обох групах дослідження. Так, концентрація ТБГ в ОГ та КГ до 36 тиж. вагітності в 3–4 рази перевищувала вміст цього гормону, характерний для 20 тиж. вагітності. У КГ спостерігається плавне зростання концентрації ТБГ до 36 тиж. вагітності, тоді як в ОГ динаміка ТБГ характеризується кривою, де збільшення його концентрації чергується з «плато», хоча й зберігається загальна тенденція збільшення вмісту ТБГ з прогресуванням терміну гестації.

Отже, аналіз рівня ТБГ, що є маркером плодової частини плаценти, продемонстрував, що в ОГ відзначалося достовірне зниження його рівня порівняно з КГ протягом усієї вагітності. Загальна тенденція підвищення рівня ТБГ протягом прогресування вагітності зберігалася, однак цифрові значення цього показника не досягали рівнів, характерних для КГ ($p < 0,05$).

ПАМГ є маркером материнської частини плаценти, і основна секреція його відбувається в амніотичну рідину, тоді як сироватка крові характеризується монотонно низькими його значеннями протягом усього періоду гестації.

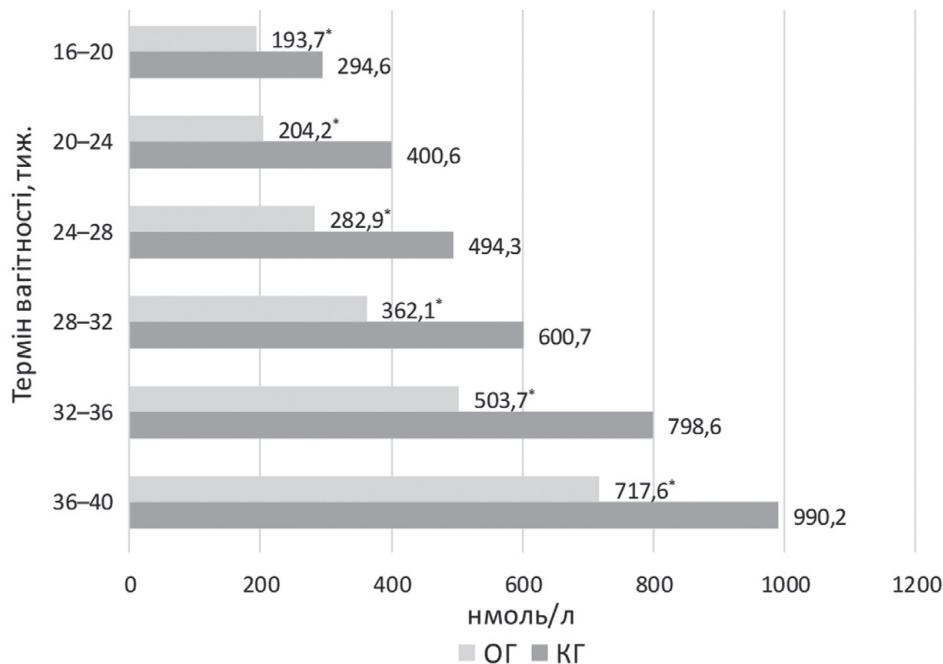


Рис. 2. Динаміка рівня ЕЗ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

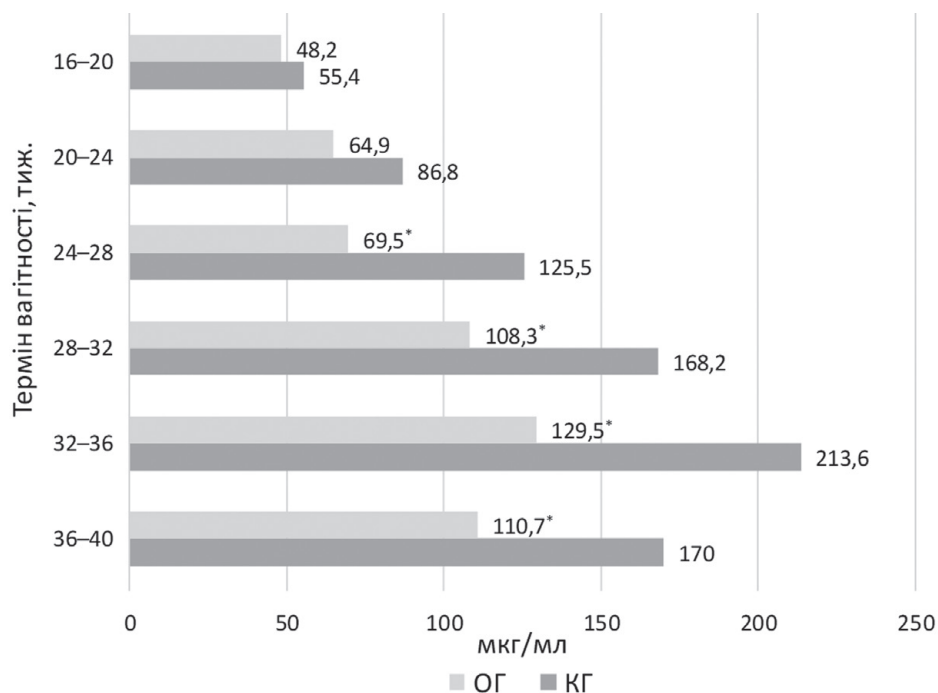


Рис. 3. Динаміка рівня ТБГ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

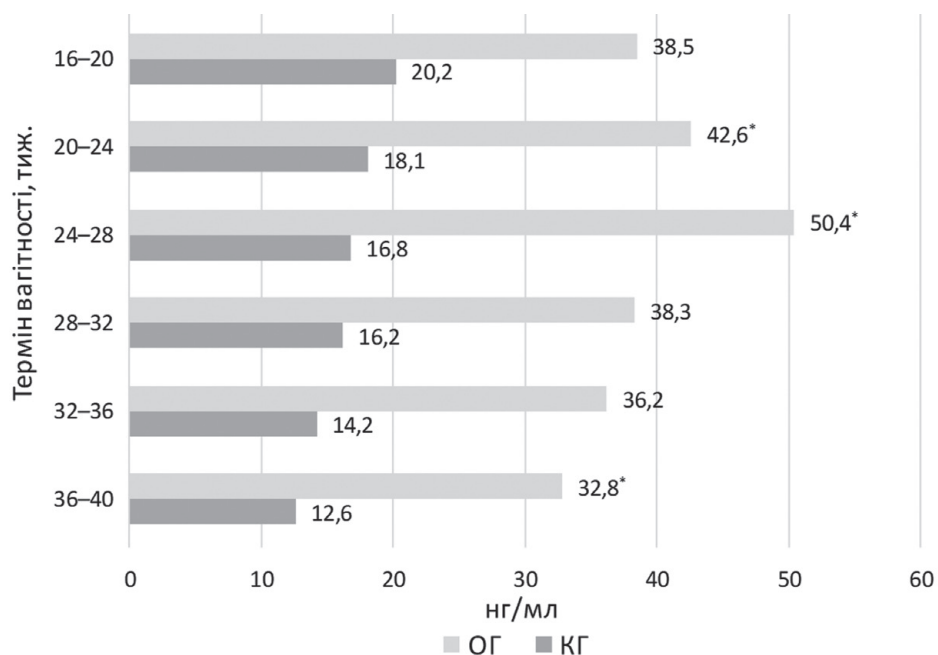


Рис. 4. Динаміка рівня ПАМГ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

Як показали результати, наведені на рис. 4, рівень ПАМГ у КГ протягом усього періоду спостереження був монотонно низьким і коливався від 12 до 20 нг/мл, дещо знижуючись із прогресуванням вагітності. Концентрація ПАМГ в ОГ була в межах 32,0–50,0 нг/мл у терміни від 20 до 40 тиж. вагітності. Отже, рівень ПАМГ в ОГ у 2–3 рази достовірно перевищував показник, характерний для КГ ($p < 0,05$). Крива динамі-

ки ПАМГ в ОГ мала «зубчастий» вигляд, при якому підйоми рівня білка (28–32 тиж.) змінювалися подальшим спадом (36–40 тиж.).

АМГФ, як і ПАМГ, є маркером материнської частини плаценти. Динаміка АМГФ протягом усього періоду спостереження в обох групах дослідження має тенденцію до зниження в міру збільшення терміну вагітності (рис. 5). Лише на 20–24 тиж. ($203,6 \pm 16,2$ нг/мл

в ОГ проти $155,1 \pm 12,2$ нг/мл у КГ; $p < 0,05$) і 24–28 тиж. вагітності ($146,2 \pm 7,3$ нг/мл в ОГ проти $122,0 \pm 8,3$ нг/мл у КГ, $p < 0,05$) рівень цього показника був достовірно вищим в ОГ.

Предметом дослідження були жінки, в яких вагітність настала на тлі ГА в анамнезі, що зумовлена ферментативним дефектом, який порушує процес стероїдогенезу в корі надниркових залоз та/або яєчниках, призводячи до надмірного синтезу андрогенів. Відповідно до дослідження, ГА слід розглядати як прояв порушення функціонування всієї гіпоталамо-гіпофі-

зарно-наднирково-яєчникової системи. Залежно від тривалості захворювання та ступеня ушкодження може спостерігатися перевага яєчникових та/або надниркових андрогенів. Основою патогенетичного лікування ГА є глюкокортикоїдна терапія (дексаметазон і його аналоги), необхідність якої наразі є доведеною. Водночас стан гіпофізарно-надниркової системи визначає рівень захисно-приспосувальних реакцій організму в умовах стресу, якими є вагітність і пологи. Тому було проведено дослідження рівня Кр – гормону стресу – протягом вагітності.

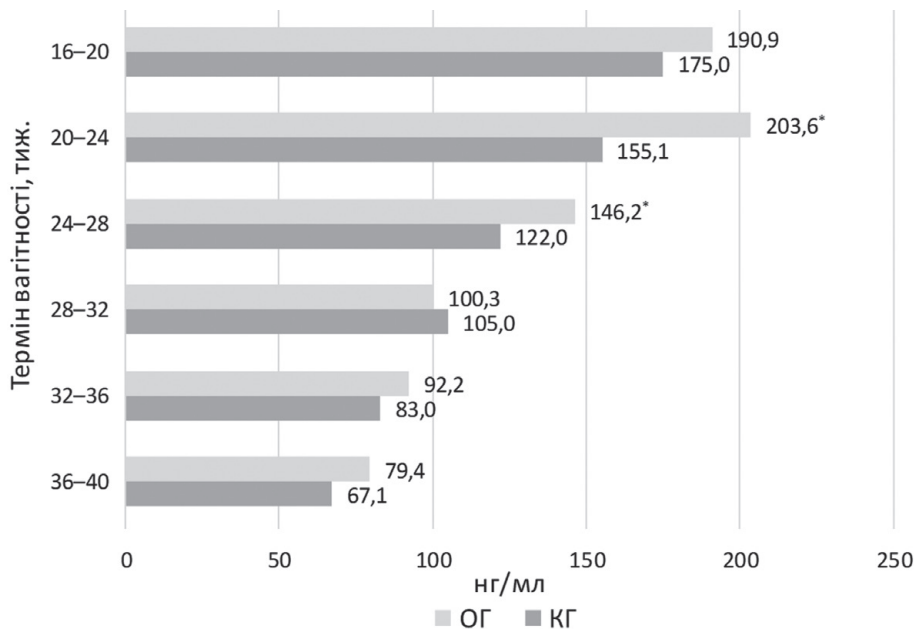


Рис. 5. Динаміка рівня АМГФ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

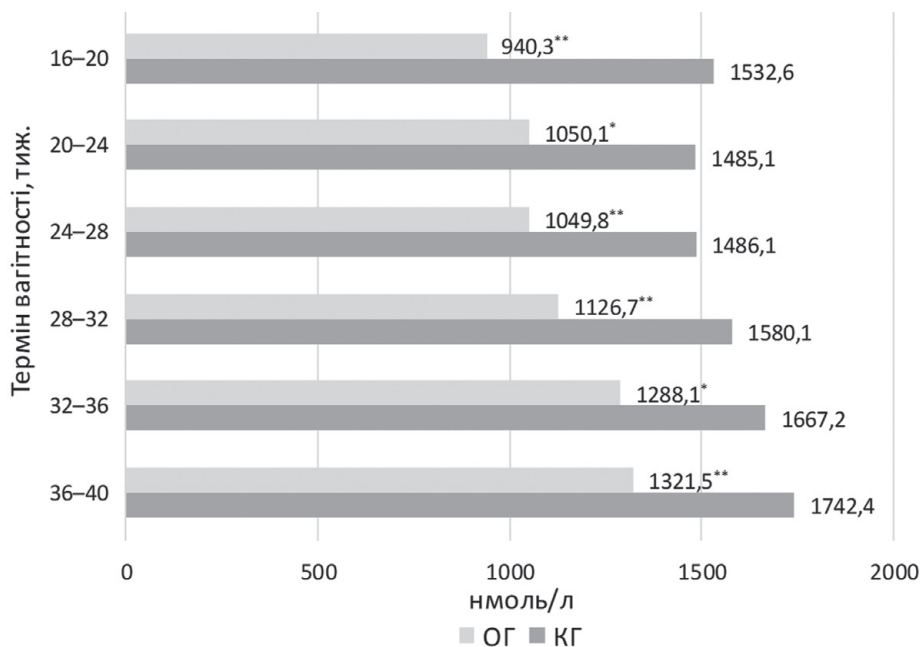


Рис. 6. Динаміка рівня Кр протягом вагітності в обстежених групах

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно КГ $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналізуючи динаміку секреції Кр, відзначено поступове прогресивне підвищення його рівня зі збільшенням терміну гестації в обох групах дослідження (рис. 6). Водночас динаміка секреції Кр в ОГ достовірно відрізняється від такої у КГ. Аналіз змін рівня Кр в ОГ показав його варіабельність, однак протягом усього періоду спостереження в жодній пацієнтки рівень Кр не досягав значень, характерних для КГ.

Отже, рівень Кр характеризується достовірним зниженням ($p < 0,01$) протягом усього періоду гестації у вагітних із ГА в анамнезі порівняно з даними КГ.

Близько 70% ДГЕА-С утворюється в надниркових залозах і лише 10–25% – в яєчниках, причому ДГЕА-С синтезується тільки наднирковими залозами [4]. Тому визначення динаміки ДГЕА-С у сироватці крові дозволяє оцінити функціональну активність кори надниркових залоз матері та плода. Результати дослідження продемонстрували, що динаміка ДГЕА-С в обох групах дослідження характеризувалася монотонністю протягом усього періоду спостереження (рис. 7).

Водночас аналіз зміни рівня ДГЕА-С свідчить про те, що показники цього гормону в ОГ відрізняються

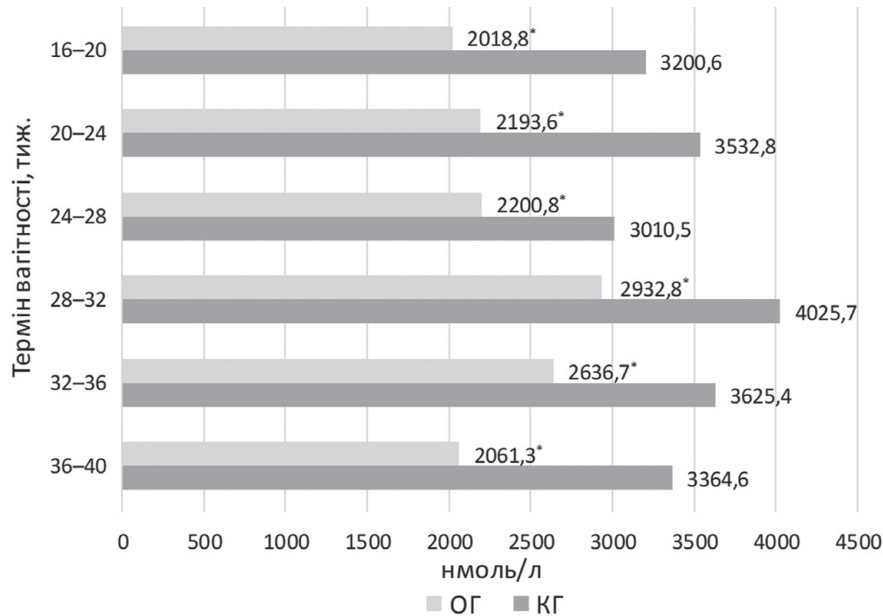


Рис. 7. Динаміка рівня ДГЕА-С протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

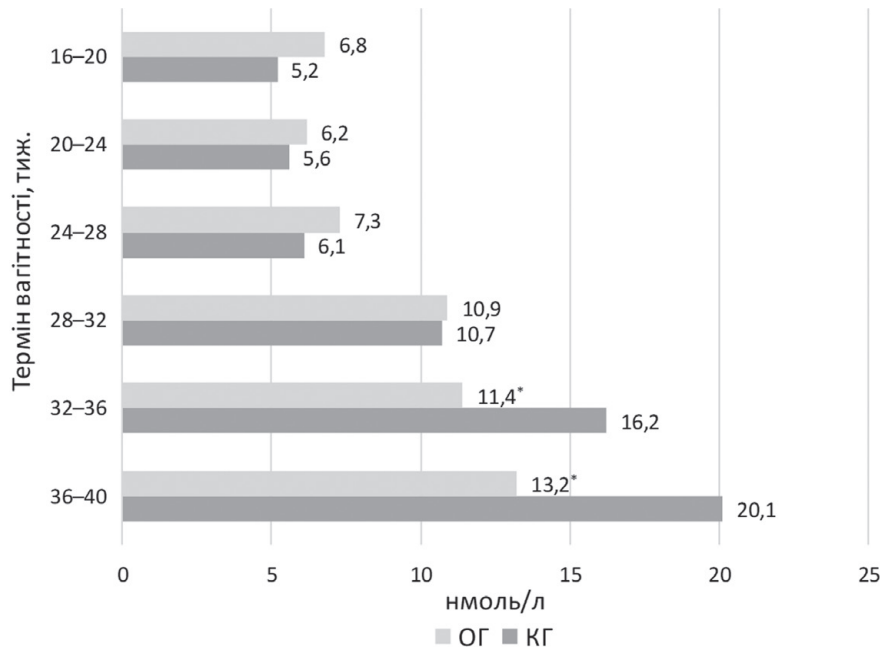


Рис. 8. Динаміка рівня 17-ОП протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

достовірно нижчими значеннями, порівняно з КГ, причому з однаковою тенденцією ($p < 0,05$).

Отже, синтез ДГЕА-С під час вагітності має монотонний характер із незначним зниженням його рівня до кінця гестаційного періоду в обох обстежених групах. У вагітних ОГ відзначалися нижчі значення ДГЕА-С протягом усього періоду спостереження.

Результати проведених досліджень показали, що в міру прогресування вагітності рівень 17-ОП підвищувався в обох групах: у КГ – з $5,2 \pm 0,9$ нмоль/л на 20 тиж. вагітності до $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л у 36–40 тиж.; в ОГ – з $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л до $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л відповідно (рис. 8).

Аналіз динаміки рівня 17-ОП в обох групах дослідження продемонстрував, що він достовірно не відрізнявся між групами з 16-го до 32-го тиж. вагітності, проте надалі відзначено нижчі його значення в ОГ. Достовірно нижчим цей показник був в ОГ на 32–36 тиж. вагітності – $11,4 \pm 1,0$ нмоль/л проти $16,2 \pm 0,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,05$); та у 36–40 тиж. – $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л в ОГ проти $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л у КГ ($p < 0,05$).

Рівень Т в сироватці крові є одним із показників функціонування органів, які синтезують андрогени, у вагітних. Як свідчать дані, зображені на рис. 9, в обох групах дослідження відзначалася тенденція до поступового підвищення рівня Т в динаміці гестаційного процесу.

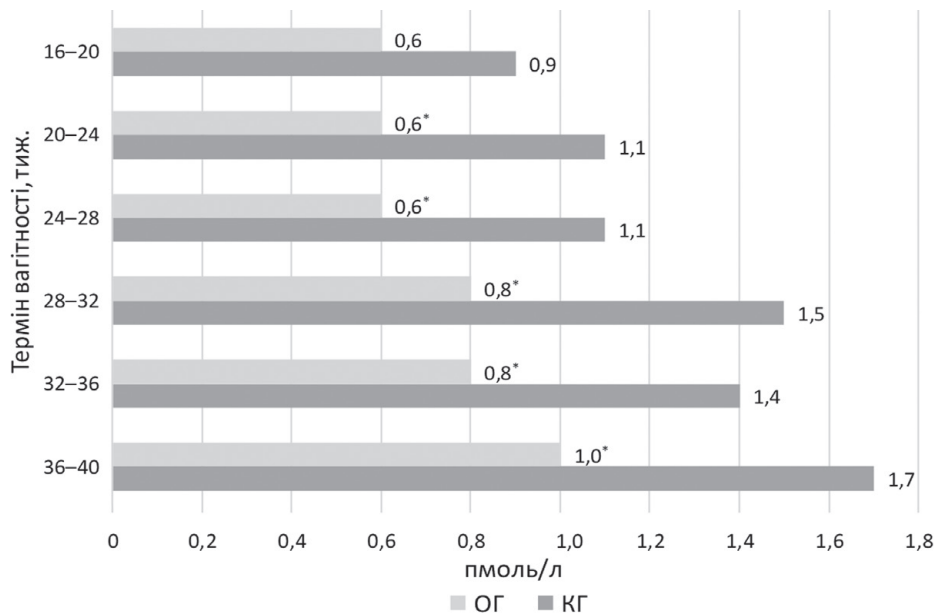


Рис. 9. Динаміка рівня загального Т протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

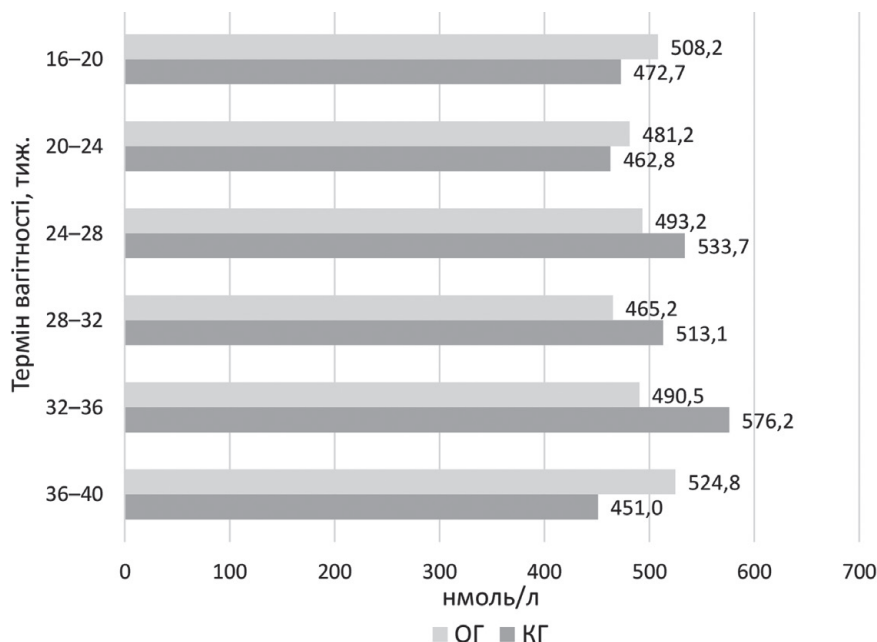


Рис. 10. Динаміка рівня ТЕЗГ протягом вагітності в обстежених групах

Порівняльний аналіз рівня Т продемонстрував достовірні відмінності між групами протягом майже всього гестаційного періоду ($p < 0,05$), крім 16–20 тиж. вагітності ($p > 0,05$). Рівень цього гормону був достовірно нижчим в ОГ, причому з однаковою закономірністю.

Аналіз динаміки рівня ТЕЗГ протягом усього періоду спостереження (рис. 10) не виявив достовірних відмінностей між групами дослідження.

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, формують основу гомеостазу та забезпечують мобілізацію численних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плода й постнатальної адаптації новонародженого [1, 17, 19, 20].

Знання особливостей гормональних змін при нормальному та ускладненому перебігу вагітності дозволяє не лише запобігати можливим ускладненням гестаційного періоду, діагностувати внутрішньоутробний стан плода, але й прогнозувати стан новонародженого. Наразі ГА розглядається як потенційний чинник порушення механізмів взаємодії у ФПС і розвитку перинатальних ускладнень [2, 17, 19].

Водночас аналіз літератури свідчить, що характер ендокринних змін у жінок із ГА в анамнезі під час вагітності вивчено недостатньо, а наявні одиничні публікації часто мають суперечливий характер [21–23]. Це зумовлено тим, що автори застосовували різні методику й біологічні рідини, а концентрації гормонів виражали в різних одиницях (за біологічною активністю або в одиницях маси), що ускладнює порівняння результатів [24, 25].

Доцільним було з'ясувати характер гормональних змін у динаміці гестаційного періоду у вагітних із ГА в анамнезі. При цьому, у системі мати – плацента – плід вивчалися ті показники, які, за даними літератури, є найважливішими критеріями її функціонування [14, 26].

Основну увагу приділено динаміці ПЛ, з огляду на його переважно плацентарний генез, а також рівню ЕЗ, що є продуктом єдиної ФПС і однаковим чином характеризує як функцію плаценти, так і внутрішньоутробний стан плода. Розкриття закономірностей зміни гормонів у пацієток із ГА дозволяє глибше зрозуміти роль цих показників у діагностиці формування ПН і своєчасно коригувати наявні порушення.

Отже, комплексне визначення рівнів гормонів і плацентарних білків, що характеризують, з одного боку, стан ФПС, а з іншого – функціонування кори надниркових залоз, дало змогу сформувати цілісне уявлення про особливості ендокринної взаємодії в динаміці вагітності жінок із ГА в анамнезі, визначити найточніші критерії оцінки внутрішньоутробного стану плода й прогнозувати акушерські та перинатальні ускладнення у цієї групи пацієток.

ВИСНОВКИ

ПН у вагітних із ГА в анамнезі розвивається з 16 тиж. вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень. У терміні вагітності 16–20 тиж. характерне зниження рівнів ПЛ, ЕЗ і Кр на тлі одночасного підвищення концентрації плацентарних білків – ПАМГ, АМГФ і ТБГ. Додатково, з 24 тиж. вагітності достовірно знижується рівень Т, а після 32 тиж. – 17-ОП і ДГЕА-С.

Відомості про авторів

Стаселович Лариса Юріївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4975-3356

Романенко Тамара Григорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0157-6223

Жалоба Галина Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: h.zhaloba@ukr.net

ORCID: 0009-0004-0257-6289

Information about the authors

Staselovych Larysa Yu. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4975-3356

Romanenko Tamara G. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0157-6223

Zhaloba Halina M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: h.zhaloba@ukr.net

ORCID: 0009-0004-0257-6289

ПОСИЛАННЯ

- Khnil M, Khnil Doswald A, Halnykina S, Khnil S. Hormonal profile in women with infertility against the background of polycystic ovary syndrome depending on the type of pre-pregnancy pre-treatment. *Pol Merkuri Lekarski*. 2022;50(300):333-6.
- Singh R, Kaur S, Yadav S, Bhatia S. Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(4):194-215. doi: 10.1016/j.tem.2023.02.002.
- Lei R, Chen S, Li W. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1288326. doi: 10.3389/fendo.2024.1288326.
- Carmina E, Longo RA. Increased prevalence of elevated DHEAS in PCOS women with non-classic (B or C) phenotypes: A retrospective analysis in patients aged 20 to 29 years. *Cells*. 2022;11(20):3255. doi: 10.3390/cells11203255.
- Marichere V, Nadvorna O, Rozhkovska N. Biomarkers of placental dysfunction. Clinical experience. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):84-9. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310398.
- Unfer V, Lepore E, Forte G, Hernandez MI, Wdowiak A, Pkhaladze L. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome and adrenal hyperplasia: Finding differences to make a specific diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(1):25-32. doi: 10.1007/s00404-024-07897-1.
- Woźniak B, Leszczyńska D, Szatko A, Nowak K, Samsel R, Siejka A, et al. Adrenal adenoma secreting 17-hydroxyprogesterone mimicking non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Front Endo-*

- crinol (Lausanne). 2024;15:1499836. doi: 10.3389/fendo.2024.1499836.
8. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia: Time to replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):416-20. doi: 10.1159/000501396.
 9. Ahsan U, Samia Naz, Arshad F, Perwaiz S, Raisa M, Shahzad khan RO. Levels of 17-Hydroxyprogesterone, renin, testosterone, and electrolytes in congenital adrenal hyperplasia patients [Internet]. *Proceedings S.Z.M.C.* 2024;38(3):179-84. Available from: <https://proceedings-szmc.org.pk/index.php/szmc/article/view/516>.
 10. Cera G, Locantore P, Novizio R, Maggio E, Ramunno V, Corsello A, et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Med*. 2022;11(20):6156. doi: 10.3390/jcm11206156.
 11. Aref Y, Fat SC, Ray E. Recent insights into the role of hormones during development and their functional regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1340432. doi: 10.3389/fendo.2024.1340432.
 12. Chang YT, Chen MJ, Lin WS, Lin CH, Chang JC. Adverse pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome with pre-conceptional hyperandrogenism: A multi-institutional registry-based retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2024;14(1):123. doi: 10.3390/jcm14010123.
 13. Guo X, Yao Y, Wang T, Wu J, Jiang R. The impact of hyperandrogenemia on pregnancy complications and outcomes in patients with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2024;43(1):2379389. doi: 10.1080/10641955.2024.2379389.
 14. Semenik LM, Likhachov VK, Yuzvenko TY, Dobrovolska LM, Makarov OG. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wiad Lek*. 2018;71(8):1550-53.
 15. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): A multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.
 16. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: A systematic review/meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9240. doi: 10.1038/s41598-021-88650-5.
 17. Yland JJ, Huybrechts KF, Wesselink AK, Straub L, Chiu YH, Seely EW, et al. Perinatal outcomes associated with metformin use during pregnancy in women with pregestational type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2024;47(9):1688-95. doi: 10.2337/dc23-2056.
 18. Mintser OP. Statistical methods of research in the performance of scientific works. *Pract Med*. 2018;(8):112-8.
 19. Alenezi SA, Khan R, Amer S. The impact of high BMI on pregnancy outcomes and complications in women with PCOS undergoing IVF – A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(6):1578. doi: 10.3390/jcm13061578.
 20. Perkhulyn OM, Pakharensko LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wiad Lek*. 2021;74(10):2412-16.
 21. Abruzzese GA, Silva AF, Velazquez ME, Ferrer MJ, Motta AB. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome: Effects in pregnancy and offspring development. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(5):e1558. doi: 10.1002/wsbm.1558.
 22. Neven ACH, Mousa A, Boyle JA, Teede HJ. Endocrine and metabolic interactions in healthy pregnancies and hyperinsulinemic pregnancies affected by polycystic ovary syndrome, diabetes and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:993619. doi: 10.3389/fendo.2022.993619.
 23. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology*. 2017;158(2):199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
 24. Dong L, Wenxi C, Qian Z. Multisystem health consequences of prenatal hyperandrogenism in offspring. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(10):223. doi: 10.31083/j.ceog5110223.
 25. Kolokythas A, Badeghiess A, Baghlaf H, Dahan M. A comparison of obstetrical and neonatal outcomes in patients with the hyperandrogenic states, polycystic ovarian syndrome (PCOS) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): A retrospective population-database study. *Hum Reprod*. 2023;38(1):dead093.919. doi: 10.1093/humrep/dead093.919.
 26. Deinichenko O, Krut' Y, Siusiuka V, Kyryliuk O, Boguslavskaya N, Shevchenko A. Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):33-8. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025. – Дата першого рішення 16.07.2025. – Стаття подана до друку 29.08.2025