

УДК 618.396-084

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.  
Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины,  
Днепропетровск, Украина

Dubossarskaya Z., Duka Y.  
Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

## Характеристика гормонального гомеостаза у беременных женщин с угрозой невынашивания беременности

Description of hormonal homeostasis for expectant mothers with the threat of unmaturing of pregnancy

---

### Резюме

В статье рассмотрены вопросы влияния уровней прогестерона на физиологическую регуляцию гемостаза, фибринолиза, состояние экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса, качество и глубину инвазии трофобласта. Доказана зависимость формирования «эндотелиального» феномена гестоза от уровней гормона в крови. Обоснована необходимость более глубокого обследования женщин с угрозой невынашивания беременности с целью улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание беременности, патология эндотелия, гормональный гомеостаз.

---

### Resume

In the article the questions of influence of levels of progesterone are considered on the physiological adjusting of hemostasis, fibrinolysis, state of extracellular matrice and vascular tone, quality and depth of invasion of trofoblast. Dependence of forming of the "endothelial" phenomenon of gestosis is well-proven on the levels of hormone in blood. The necessity of deeper inspection of women is reasonable with the threat of loss to pregnancy with the purpose of improvement of perinatal ends.

**Keywords:** pregnancy, loss to pregnancy, disfunction of endothelia, hormonal homeostasis.

---

### Резюме

У статті розглянуті питання впливу рівнів прогестерону на фізіологічну регуляцію гемостазу, фібринолізу, стан екстрацелюлярного матриксу і судинного тонусу, якість і глибину інвазії трофобласта. Доведена залежність формування «ендотеліального» феномену гестозу від рівнів гормону в крові. Обґрунтована необхідність поглибленого обстеження жінок із загрозою невиношування вагітності з метою поліпшення перинатальних результатів.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, патологія ендотелію, гормональний гомеостаз.

Дефицит прогестерона, который характерен для женщин с ожирением и метаболическим синдромом (МС), может приводить к нарушению процессов инвазии трофобласта, имплантации, а следовательно, и к синдрому потери плода [1, 2, 5].

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Эффекты прогестерона направлены на поддержание децидуальной оболочки, также прогестерон выступает в качестве мощного релаксанта гладкомышечных элементов миометрия, кровеносных сосудов и других органов, обеспечивая их адаптацию к беременности [2, 4].

Установлено, что в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора и снижение уровня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина-1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином [2, 3].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснование необходимости расширения спектра гормонального и биохимического обследования у беременных с избыточной массой тела на основе изучения взаимосвязи гормональных показателей со степенью ожирения, провоспалительными цитокинами и маркерами эндотелиальной дисфункции.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были обследованы 175 женщин с угрозой невынашивания беременности в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст –  $30,7 \pm 0,4$  лет), которые находились на стационарном лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОР».

120 (68,6%) беременных женщин с угрозой невынашивания беременности на фоне избыточного веса составили основную группу исследования. В группу сравнения вошли 55 (31,4%) беременных женщин с вышеупомянутыми симптомами, у которых индекс массы тела (ИМТ) составлял 20–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Беременные были включены в группу сравнения и исследования на основании наличия у них симптомов угрозы прерывания беременности, которые регламентированы Приказом МЗ Украины № 624 «Невиношування вагітності» от 3.11.2008 г.

Средний возраст беременных в основной группе составил  $30,9 \pm 0,4$  (95% ДИ: 30,0–31,8) года, в группе сравнения –  $30,3 \pm 0,6$  (95% ДИ: 29,1–31,5) года ( $p=0,460$  между группами по t-критерию). Средний гестационный возраст на момент взятия на учет равнялся  $9,39 \pm 0,59$  (95% ДИ: 8,22–10,56) недель и  $8,42 \pm 0,69$  (95% ДИ: 7,03–9,81) недель, соответственно по группам ( $p=0,327$  по t-критерию), т.е. по этим показателям выделенные клинические группы были статистически сравнимыми ( $p>0,05$ ).

Избыточную массу тела имели 50 (41,6%) женщин основной группы, ожирение I степени – 59 (49,2%), II–III степени – 11 (9,2%) беременных, средний ИМТ –  $30,6 \pm 0,3$  (95% ДИ: 30,1–31,2) кг/м<sup>2</sup>. У женщин группы сравнения ИМТ в среднем составлял  $21,3 \pm 0,2$  (95% ДИ: 20,8–21,8) кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  между группами по t-критерию).

Всем беременным проводили исследования, которые регламентированы Приказами МЗ Украины № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» от 15.07.2011 и № 624, а именно определяли уровень прогестерона, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), проводили биохимические скрининги, которые включали, помимо ХГЧ, определение в сроке 11–13 недель гестации уровня протеина, ассоциированного с беременностью (PPAP-A), в сроке 16–18 недель гестации – альфа-фетопротеина (АФП), свободного эстриола.

Дополнительно у 93 женщин с их индивидуального согласия – 59 (49,2%) и 34 (61,8%) пациенток основной группы и группы сравнения, определяли уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) твердофазным методом с помощью реагентов производства «Biomedica» Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Также оценивали функцию щитовидной железы: определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) и антител к тиреопероксидазе (Ат к ТПО).

При нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери. При низком содержании прогестерона вырабатывается мало PIBF и происходит активация натуральных киллеров. Иммунный ответ матери в вышеуказанной ситуации приводит к активации продукции провоспалительных цитокинов (ПВЦ). Поэтому считали необходимым дополнительное изучение продукции ПВЦ – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), для определения которых использовали наборы реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия) с применением моно- и поликлональных антител к TNF- $\alpha$ . Допустимые нормативные колебания TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 декларировались в пределах 0–6 пг/мл.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1<sup>®</sup> [6]. Результаты для количественных признаков, распределение которых отвечало нормальному закону по критерию Колмогорова-Смирнова, представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической (M), стандартной ошибки ( $\pm m$ ), доверительный интервал 95% для средней (95% ДИ), в других случаях приводятся медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%]. Сравнение статистических характеристик в разных группах проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев (с учетом закона распределения): проверка равенства дисперсий – по критерию Фишера (F); достоверность различий средних – по критериям Стьюдента (t) и Манна – Уитни (U), относительных показателей – по критерию Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), в том числе с поправкой Йетса (Yates). Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициен-

тов ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось  $\leq 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами не выявлено достоверных отличий между группами как за паритетом беременности: 2,5 [1,0; 4,0] беременностей в основной группе против 2,0 [1,0; 3,0] беременностей в группе сравнения ( $p=0,232$  по  $U$ -критерию), так и за паритетом будущих родов – 1,0 [1,0; 2,0] против 1,0 [1,0; 1,0] соответственно ( $p=0,086$  по  $U$ ). В то же время у женщин с избыточным весом эти показатели имели более значительные колебания: коэффициенты вариации ( $C$ ) равнялись 72,5% и 46,8% соответственно, а при нормальном ИМТ вариация составляла 55,9% и 40,6% ( $p<0,001$  и  $p=0,037$  по критерию  $F$ ). Первичное невынашивание беременности имело место у 35 (29,2%) и 18 (32,7%) женщин обеих клинических групп ( $p=0,634$  по критерию  $\chi^2$ ), но вторичное невынашивание чаще регистрировалось у женщин основной группы – 16 (13,3%) против 2 (3,6%) женщин группы сравнения ( $p=0,050$  по  $c^2$ ).

Уровень ИЛ-6 в основной группе колебался в пределах 0,862–29,804 пг/мл, а в группе сравнения – 0,238–3,338 пг/мл и характеризовался высокой степенью вариабельности у пациенток с избыточной массой тела – коэффициенты вариации ( $C$ ) составляли 137,5% и 45,1% соответственно ( $p<0,001$  по  $F$ -критерию). При этом установлена прямая зависимость концентрации ИЛ-6 от наличия и степени ожирения – коэффициент корреляции  $r=0,21$  ( $p=0,044$ ). Средний уровень ИЛ-6 у пациенток основной группы на 20% превышал такой у беременных группы сравнения – 1,938 [1,508; 2,477] пг/мл против 1,615 [1,077; 2,154] пг/мл ( $p=0,013$  по  $U$ -критерию). По результатам корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь уровня ИЛ-6 в сыворотке крови беременных с невынашиванием беременности на фоне с избыточной массы тела ( $r=0,32$ ,  $p=0,014$ ). У женщин с указанием на случаи невынашивания беременности в анамнезе средний уровень ИЛ-6 составлял 2,046 [1,615; 2,477] пг/мл с вариабельностью  $C=152,0\%$  против 1,723 [1,508; 2,062] пг/мл ( $p=0,049$  по  $U$ -критерию) и  $C=58,4\%$  ( $p<0,001$  по  $F$ -критерию) при их отсутствии. В группе пациенток с нормальной массой тела значимых корреляций ИЛ-6 с подобными факторами не установлено.

Колебания TNF- $\alpha$  выглядели следующим образом: 0,143–9,10 пг/мл в основной группе и 0,167–8,70 пг/мл в группе сравнения, с высокими показателями вариабельности в обеих группах –  $C=211,3\%$  и  $C=155,9\%$  ( $p=0,709$  по  $F$ -критерию). Установлена тенденция к снижению уровня TNF- $\alpha$  у пациенток основной группы – 0,357 [0,238; 0,500] пг/мл против 0,452 [0,262; 1,238] пг/мл ( $p=0,081$  по  $U$ -критерию). В то же время повышенный уровень TNF- $\alpha$  у женщин с избыточной массой тела ассоциировался с первичным бесплодием ( $r=0,26$ ,  $p=0,050$ ) – 0,429 [0,357; 0,857] пг/мл против 0,310 [0,238; 0,405] пг/мл ( $p=0,047$  по  $U$ -критерию).

При определении уровня ЭТ-1 в крови беременных выявлено, что у женщин основной группы показатель изменялся в пределах от 0,654 pmoI/ml до 9,193 pmoI/ml и в среднем составил 1,364 [0,955; 1,80] pmoI/ml с коэффициентом вариации  $C=94,3\%$  (табл. 3). У женщин группы сравнения уровень эндотелина-1 колебался в пределах 0,571–9,723 pmoI/ml, в среднем составил 1,60 [0,932; 2,803] pmoI/ml,

$C=80,6\%$ . Достоверных отличий между группами ни за средними уровнями ЭТ-1, ни за их высокой вариабельностью не выявлено ( $p=0,185$  по U-критерию,  $p=1,00$  по F-критерию).

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнями TNF- $\alpha$  и ЭТ-1 в крови беременных с избыточной массой тела и риском невынашивания беременности –  $r=0,33$  ( $p=0,010$ ). У беременных с нормальной массой тела концентрация ЭТ-1 прямо коррелировала с цитокинами ИЛ-6 ( $r=0,36$ ,  $p=0,039$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r=0,34$ ,  $p=0,050$ ).

Уровень прогестерона у женщин основной группы колебался от 11,5 до 410 нг/мл и в среднем составил 48,7 [36,2; 67,0] нг/мл. У женщин группы сравнения аналогичный показатель принимал значения от 20,4 до 270 нг/мл, в среднем – 71,1 [46,5; 90,8] нг/мл, т.е. почти в 1,5 раза превышал такой уровень в основной группе ( $p<0,001$  по U-критерию).

Низкий уровень прогестерона ассоциировался с наличием и степенью ожирения ( $r= -0,20$ ,  $p=0,009$ ), самостоятельностью наступления беременности ( $r=0,27$ ,  $p<0,001$ ), наличием артериальной гипертензии ( $r=0,15$ ,  $p=0,048$ ) и гиперкоагуляционного синдрома ( $r=0,23$ ,  $p=0,003$ ), нарушением уровня плацентации ( $r=0,22$ ,  $p=0,004$ ), угрозой прерывания во 2-й половине беременности ( $r=0,16$ ,  $p=0,037$ ).

Для того, чтобы корректно сравнивать результаты серологических маркеров, которые сильно варьировали у тематических женщин, их выражали в виде отношения (MoM) фактического значения изучаемого показателя к среднему уровню маркера (медиане значений), характерно для того же срока при нормально протекающей беременности.

При анализе результатов биохимического скрининга, была выявлена следующая картина (табл. 1).

Показатели продукции гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, представлены в табл. 2.

По результатам корреляционного анализа установлена достоверная взаимосвязь ряда относительных показателей серологических маркеров (MoM) с основными данными анамнеза, течения беременности

**Таблица 1**  
**Средние уровни (Ме [25%; 75%]) серологических маркеров у беременных женщин тематических групп**

Показатель	Клинические группы		p между группами по U-критерию
	основная (n=120)	сравнения (n=55)	
ХГЧ в сроке 11–13 недель гестации, нг/мл	48,1 [32,5; 68,0]	67,8 [37,0; 97,2]	0,012
ХГЧ в сроке 11–13 недель гестации, МоМ	1,20 [0,90; 1,70]	1,20 [0,90; 1,80]	0,947
РАРР-А, МЕ/мл	2,44 [1,75; 3,56]	3,03 [1,97; 5,13]	0,040
РАРР-А, МоМ	1,20 [0,90; 1,79]	1,20 [0,85; 1,88]	0,967
ХГЧ в сроке 16–16 недель гестации, мМЕ/мл	38903 [27412; 52850]	33014 [23033; 51171]	0,214
ХГЧ в сроке 16–18 недель гестации, МоМ	1,56 [1,10; 2,00]	1,40 [0,90; 2,03]	0,423
АФП, МЕ/мл	39,0 [29,2; 50,5]	45,8 [37,7; 54,6]	0,069
АФП, МоМ	1,15 [0,85; 1,60]	1,19 [0,92; 1,45]	0,889
Свободный E <sub>3</sub> , нг/мл	1,94 [1,11; 2,80]	1,80 [1,01; 3,31]	0,423
Свободный E <sub>3</sub> , МоМ	1,16 [0,90; 1,60]	1,06 [0,82; 1,60]	0,346

**Таблица 2**  
**Средние уровни (Ме [25%; 75%]) тиреоидных гормонов у беременных женщин тематических групп**

Показатель	Клинические группы		p между группами по U-критерию
	основная (n=120)	сравнения (n=55)	
ТТГ, мкМЕ/мл	1,30 [0,99; 2,01]	1,71 [1,10; 1,99]	0,157
T <sub>4</sub> , нг/дл	1,11 [0,99; 1,30]	1,17 [0,98; 1,45]	0,683
Ат к ТПО, МЕ/мл	12,0 [9,8; 14,0]	8,9 [5,3; 14,19]	0,081

**Таблица 3**  
**Статистически значимые корреляционные связи относительных уровней серологических маркеров с клинико-anamnestическими и биохимическими показателями у беременных женщин**

Показатель	ХГЧ в сроке 11–13 недель	РАРР-А	ХГЧ в сроке 16–18 недель	АФП	Свободный E <sub>3</sub>
Течение беременности и родов	Паритет (r=0,19*) Прерывание (r=0,17*)	Аntenатальная гибель плода (r=0,24**) Преэклампсия (r=-0,17*)	Паритет (r=0,15*) Неблагоприятное течение 2-ю пол. беременности (r=0,19*)	Угроза прерывания (r=0,19*)	Угроза прерывания (r=-0,16*) Дистресс плода (r=-0,17*)
Отягощенная наследственность	н/д	н/д	Хроническая артериальная гипертония (0,21**)	Варикозная болезнь нижних конечностей (r=-0,16*)	Сахарный диабет 2 типа (r=0,19*) Онкопатология (r=0,17*)
Соматическая патология	r=0,21**	н/д	r=0,23**	Патология со стороны щитовидной железы (r=-0,18*)	н/д
Гормоны щитовидной железы	Ат к ТПО (r=0,21*)	н/д	Ат к ТПО (r=0,20*)	н/д	н/д
Другие	н/д	ИЛ-6 (r=-0,23*)	Прогестерон (r=0,18*)	н/д	н/д

Примечания: указан коэффициент корреляции (r); \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; н/д – p>0,05.

и родов, а также биохимическими показателями, характеризующими состояние других систем организма женщин с риском невынашивания беременности (табл. 3).

Низкий уровень ТТГ ассоциировался с прерыванием беременности (r=0,28, p<0,001) и невынашиванием в анамнезе (r=0,17, p=0,049), с развитием дистресса плода в родах (r=0,21, p=0,017), сниженной продукцией прогестерона (r=0,18, p=0,028). Высокий уровень ТТГ коррелировал с наличием патологии щитовидной и молочных желез в анамнезе (r=0,18, p=0,026), повышенной продукцией TNF-α (r=0,19, p=0,021).

При доказанной прогестероновой недостаточности назначался утрожестан в дозе от 200 до 600 мг в сут. под контролем уровня прогестерона в динамике. У женщин с выявленным гипотиреозом применяли L-тироксин, доза которого колебалась от 25 до 125 мг/сут. Исследование уровня ТТГ и T<sub>4</sub> проводилось 1 раз в триместр.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Дисбаланс в продукции прогестерона приводит к снижению степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что создает предпосылки для формирования дисфункции фетоплацентарного комплекса, развития гипертензивных нарушений во время беременности и нарушения плацентарной перфузии.
2. Снижение уровня прогестерона приводит к недостаточной активации иммунного ответа матери, что влечет за собой угрозу прерывания беременности в результате повышенного риска отторжения эмбриона.
3. Выраженное снижение, постоянно низкая величина или недостаточный уровень свободного эстриола указывают на нарушения со стороны фетоплацентарного комплекса, которые возникают вследствие недостаточной продукции прогестерона.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Belyakov N., Seidova G., Chubrieva S., Gluhov N. (2005) *Metabolicheskij sindrom u zhenshhin (patofiziologiya i klinika)* [Metabolic syndrome for women (physiopathology and clinic)]. Saint Petersburg: Publishing house SPbMAPE. (in Russian).
2. Makacariya A., Bicadze V., Bajmuradova S., Akin'shina S., Panfilova O., Mishhenko A., Perederyaeva E., Pshenichnikova T., Hizroeva V. (2010) *Sistemnye sindromy v akushersko-ginekologicheskoy praktike* [System syndromes are in obstetric-gynaecological practice]. Moscow: MIA. (in Russian).
3. Makacariya A., Pshenichnikova E., Pshenichnikova T., Bicadze V. (2006) *Metabolicheskij sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii* [A metabolic syndrome and thrombophilia are in obstetrics and gynaecology]. Moscow: MIA. (in Russian).
4. Makacariya A., Bicadze V. (2008) *Profilaktika povtornyh oslozhnenij beremennosti v usloviyah trombofilii* [Prophylaxis of the repeated complications of pregnancy in the conditions of thrombophilia]. Moscow: «Triada-H». (in Russian).
5. Sidel'nikova V. (2010) *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshhin s privychnym nevyshivaniem. Metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly* [Preparation and conduct of pregnancy for women with the usual unmaturing. Methodical manuals and clinical protocols]. Moscow: MEDPress-inform. (in Russian).
6. Rebrova O. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of application of STATISTICA package]. Moscow: Media Sfera. (in Russian).

Поступила в редакцию 03.12.2014  
Контакты: rduka@ukr.net