

УДК 618.3:618.14-007.61:577.112.5:616.4+612.015.1

О.В. Шевчук, А.Є. Дубчак, Л.Є. Туманова
Ендокринно-іммунні фактори в пацієнток
репродуктивного віку з гіперпроліферативними
захворюваннями матки на тлі загрози
раннього аборту

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 51-55. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).5155

For citation: Shevchuk OV, Dubchak AE, Tumanova LE. (2024). Endocrine-immune factors in patients of reproductive age with hyperproliferative diseases of the uterus against the background of the threat of early abortion. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 51-55. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).5155.

Основними причинами несприятливих перинатальних наслідків є невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, гестоз, які обумовлені гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ), перенесеними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ЗЗВСО) та стресу.

Мета — вивчити ендокринно-іммунні фактори у вагітних із ГПЗМ і загрозою переривання вагітності в I триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 64 вагітні жінки репродуктивного віку з ГПЗМ (лейоміомою матки та аденоміозом) на тлі загрози раннього аборту і перенесеними ЗЗВСО до вагітності (основна група). Контрольну групу становили 30 вагітних жінок без ГПЗМ і ЗЗВСО в анамнезі. У сироватці крові вагітних жінок вивчено цитокіновий профіль — $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-8, IL-6, IL-4, вміст прогестерону, пролактину та кортизолу.

Результати. У I триместрі вагітності середній показник прогестерону в основній групі був на 13% нижчим, ніж у контрольній групі, що свідчило про виражену недостатність функції жовтого тіла вагітності. Також рівень кортизолу та пролактину був вищим майже у 2 рази проти контрольної групи ($p < 0,05$). Співвідношення $TNF\alpha/IL-4$ було майже в 3 рази вищим, ніж у контрольній групі, а співвідношення $IFN\gamma/IL-4$ — майже у 2 рази. IL-8 був підвищеним в основній групі майже вдвічі, а IL-6 — на 25,5% ($p < 0,05$).

Висновки. Збільшення прозапальних цитокінів у вагітних із ГПЗМ на тлі загрози раннього аборту може свідчити про зсув цитокінового профілю за цієї патології вагітності за запальним типом і вказує на тривалий перебіг ЗЗВСО до вагітності. Збільшення кортизолу та пролактину може свідчити про напруження стрес-реалізуючої ланки адаптаційних реакцій в умовах воєнного стану в Україні і призводити до раннього аборту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, гіперпроліферативні захворювання матки, лейоміома, аденоміоз, ендокринно-іммунні фактори, загроза раннього аборту.

Endocrine-immune factors in patients of reproductive age with hyperproliferative diseases of the uterus against the background of the threat of early abortion

O.V. Shevchuk, A.E. Dubchak, L.E. Tumanova

SI «Ukrainian center of maternity and childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The main causes of adverse perinatal outcomes are miscarriage, placental dysfunction, gestosis, which are caused by hyperproliferative diseases of the uterus (HPD), past inflammatory diseases of the internal genital organs (IDIGO) and stress.

Aim — to study endocrine-immune factors in pregnant women with HPD and the threat of abortion in the first trimester of pregnancy.

Materials and methods. 64 pregnant women of reproductive age with HPD (uterine leiomyoma and adenomyosis) against the background of the threat of early abortion and past IDIGO before pregnancy (main group) were examined. The control group consisted of 30 pregnant women without HPD and no history of IDIGO. The cytokine profile was studied in the blood serum of pregnant women — $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-8, IL-6, IL-4, the content of progesterone, prolactin and cortisol.

Results. In the first trimester of pregnancy, the average progesterone level in the main group was 13% lower than in the control group, which indicated a pronounced insufficiency of the function of the corpus luteum of pregnancy. An increase in cortisol and prolactin levels was also found, almost twice as high as in the control group ($p < 0.05$). The $TNF\alpha/IL-4$ ratio was almost 3 times higher than in the control group, and the $IFN\gamma/IL-4$ ratio was almost 2 times higher. IL-8 was increased in the main group almost twice as high, and IL-6 by 25.5% ($p < 0.05$).

Conclusions. An increase in proinflammatory cytokines in pregnant women with HPD against the background of the threat of early abortion may indicate a shift in the cytokine profile in this pathology of pregnancy towards the inflammatory type and indicates a long course of IDIGO before pregnancy. Increased cortisol and prolactin may indicate a strain on the stress-realizing link of adaptive reactions in the conditions of martial law in Ukraine and may contribute to the threat of early abortion.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the patients was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: pregnancy, hyperproliferative diseases of the uterus, leiomyoma, adenomyosis, endocrine-immune factors, threat of early abortion.

Основним завданням сучасного акушерства та гінекології є створення оптимальних умов для здійснення жінкою функції материнства, збереження її здоров'я та забезпечення народження здорового потомства, що особливо важливо для України в умовах воєнного стану. Раніше пандемія COVID-19, а наразі військові дії в Україні значно погіршили медико-демографічні показники [5]. Основними причинами несприятливих перинатальних наслідків є невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, гестоз (гіпертензивні розлади), які обумовлені гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ), перенесеними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ЗЗВСО) органів і стресу. За невиношування вагітності наявні комбіновані порушення імунітету у формі підвищення активності хелперної ланки, зниження супресорної активності та підвищення вмісту активованих НК-клітин і концентрації ФНП-а [6].

Під час вагітності імунна система матері піддається збереженню батьківських алоантигенів, не впливаючи на протиінфекційну імунну відповідь. Отже, під час вагітності виникає кілька механізмів, спрямованих на запобігання відторгненню алотрансплантату [2]. Фактично, ранні стадії вагітності характеризуються правильним балансом між запаленням та імунною толерантністю, за якого прозапальні цитокіни сприяють як ремоделюванню тканин, так і неоангіогенезу, тим самим сприяючи правильній імплантації ембріона [13]. Також до створення мікросередовища, здатного підтримувати як імунологічні превалювання, так і ангіогенез, трофобласт вторгається в нормальні тканини, поділяючи таку ж поведінку, як і інвазивні пухлини. Потім активація імуносупресивної фази, що характеризується збільшенням кількості регуляторних Т (Treg) клітин, запобігає надмірному запаленню та імуноопосередкованому відторгненню плода. Якщо ці зміни не відбуваються або відбуваються не повністю, настає неспроможність вагітності на ранніх термінах [6]. Усі ці події характеризуються збільшенням різних факторів росту та цитокінів [2,9].

На особливу увагу заслуговує розгляд гормональних аспектів невиношування вагітності [1,14]. У жінок із перериванням вагітності найчастішою причиною загрози переривання вагітності є формування недостатності лютеї-

нової фази (НЛФ). У результаті цього відбувається неповноцінний розвиток фолікула, вагітність може наступити, але утворюється неповноцінне жовте тіло та знижується продукція прогестерону. Для будь-якої НЛФ ендокринного генезу та НЛФ, зумовленої надлишком прозапальних цитокінів та активацією імунокомпетентних клітин, характерний єдиний механізм переривання вагітності: активація імунних клітин, запуск порушень коагуляції на локальному рівні та відторгнення ембріона. Якщо в такій ситуації вагітність все ж таки зберігається, у подальшому розвивається плацентарна дисфункція та акушерські ускладнення: затримка внутрішньоутробного розвитку плода / малий для гестаційного терміну плід, відшарування плаценти, розвиток гестозу (гіпертензивних розладів) II половини вагітності [7].

Події, які відбуваються сьогодні в Україні, впливають на жінок найбільше. Війна — найсильніший стрес для тисяч українок впродовж майже 2,5 років. Часто це призводить до проблем із жіночим здоров'ям. В умовах постійного стресу, порушення режиму сну й харчування біологічний годинник жінки може давати непередбачувані й часом шкідливі для організму збої. Жінки більш чутливі до стресу. Вони мають вищий рівень депресій і тривожності, а також ознак посттравматичного стресового розладу. У більшості випадків для стресу характерна функціональна гіперпролактинемія і гіперкортизолемія [3,12,15]. Пролактин є одним із гормонів ацидофільних клітин передньої частки гіпофіза, його підвищений рівень пригнічує репродуктивну функцію на різних рівнях, своєю чергою, кортизол пригнічує секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у гіпоталамусі, лютеїнізуючого гормону — у гіпофізі, естрадіолу та прогестерону — у яєчниках [3,4,11,12,15].

Доброякісні ГПЗМ — міома матки, генітальний ендометріоз і гіперпластичні процеси ендометрія є актуальною проблемою сучасної медицини [8,10]. Ці захворювання є причиною порушень репродуктивного здоров'я, зниження якості життя і соціальної дезадаптації жінок будь-якого віку. Множинність і синхронність доброякісних ГПЗМ зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий фактор виношування вагітності. ГПЗМ розглядаються як складний біологічний процес, що впливає на всі ланки нейрогумораль-

ної регуляції організму жінки, у т.ч. імунологічні, генетичні, гормональні фактори [8,10].

Мета дослідження — вивчити ендокринно-імунні фактори у вагітних із ГПЗМ і загрозою раннього аборту.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 64 вагітних жінок репродуктивного віку з ГПЗМ (лейоміомою матки та аденоміозом) на тлі загрози раннього аборту і перенесеними хронічними ЗЗВСО до вагітності (основна група), які перебували на лікуванні у відділенні планування сім'ї та хірургічної реабілітації репродуктивної функції жінок та у відділенні профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві. Контрольну групу становили 30 вагітних жінок без лейоміоми матки та аденоміозу і відсутністю хронічних ЗЗВСО в анамнезі.

Проведено дослідження в периферичній крові вагітних жінок рівнів цитокінів, які переважно продукуються Т-хелперами 1-го типу (зокрема, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-6) та їхніх природних антагоністів, які синтезуються Т-хелперами 2-го типу (зокрема, IL-4), а також IL-8, який належить до сімейства хемокінів, первинна функція яких — активація і залучення нейтрофілів до місця запалення та вміст прогестерону, пролактину та кортизолу. Концентрації цитокінів $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-4, IL-6, IL-8 у сироватці крові проведено методом імуноферментного аналізу на планшетному фотометрі «Multiscan PLUS MCC/340» з автоматичними піпетками фірми «Labsystem Oy» (Фінляндія). Вміст прогестерону, естрадіолу, пролактину, кортизолу визначено за допомогою імунологічного методу з використанням тест-наборів фірми «CIS» (Anabasis).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2010. Обчислено значення середнього арифметичного — величини (M), середню похибку середньої величини (m), рівень вірогідності розбіжностей (p). До-

стовірність отриманих даних оцінено загальноприйнятним методом за допомогою критерію Стьюдента. Достовірність прийнято встановленою, якщо її вірогідність дорівнювала не менше 95% ($p<0,05$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

У I триместрі вагітності середній показник прогестерону в основній групі був майже на 19% нижчим, ніж у контрольній групі (табл.), що свідчило про виражену недостатність функції жовтого тіла вагітності в цих пацієнток.

Цей факт був показанням для збільшення дози гестагенів. У вагітних основної групи рівень кортизолу та пролактину був вищим у сироватці крові в I триместрі майже у 2 рази відносно здорових вагітних ($p<0,05$), що може свідчити про напруженість психоемоційного стану в жінок із ГПЗМ на тлі загрози переривання вагітності.

Середнє значення $IFN\gamma$ серед обстежених жінок основної групи перевищувало показники групи порівняння майже у 2 рази. Показники $TNF\alpha$ в основній групі майже в 9 разів перевищували дані контрольної групи ($p<0,001$) (рис. 1). Наявність підвищеного рівня $TNF\alpha$ пояснюється участю цього цитокіна в будь-яких запальних, у т.ч. інфекційних процесах. Середні значення IL-4 теж виявилися вищими від показників контрольної групи ($p<0,05$). Підвищення IL-4, можливо, свідчить про перехід запалення в пізню (хронічну) фазу. IL-8 був підвищеним в основній групі майже вдвічі ($p<0,05$), а IL-6 — на 25,5% ($p<0,05$).

Співвідношення Th_1/Th_2 , яке ми визначали як співвідношення $TNF\alpha/IL-4$, було майже в 3 рази вищим, ніж у контрольній групі, а

Таблиця

Гормональний профіль обстежених жінок у I триместрі вагітності, $M\pm m$

Група обстежених	Гормон крові			
	прогестерон, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	пролактин, мМЕ/л	естрадіол, нмоль/л
Основна (n=64)	102,6±5,2*	416,3±19,8*	42,4±5,1*	12,4± 2,3
Контрольна (n=30)	126,4±6,7	278,6±31,2	21,6±2,4	8,0±1,2

Примітка: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ($p<0,05$).

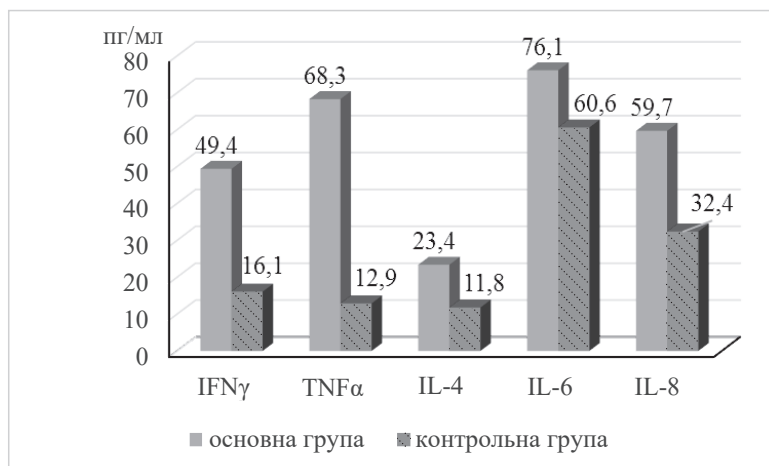


Рис. 1. Показники рівня цитокінів у I триместрі вагітності

співвідношення IFN γ /IL-4 – майже у 2 рази вищим ($p < 0,05$), (рис. 2).

Виявлене нами підвищення рівня кортизолу та пролактину, можливо, пов'язане з відповідною реакцією наднирникових залоз матері та плода на хронічний стрес, який мають жінки у зв'язку з воєнним станом в Україні [3,12,15]. Відомо, що підвищений рівень кортизолу та пролактину в крові свідчить про напруження стрес-реалізуючої ланки адаптаційних реакцій; гіперкортизолемія в період вагітності здатна негативно впливати на її перебіг і призводити до невиношування. Пролактин – це гормон напруження, коли в організмі його забагато, він проковує негативні зміни. Відбуваються порушен-

ня в ендокринній, нервовій, репродуктивній системах, що узгоджується з даними літератури [3,12,15]. Тенденція до збільшення естрадіолу у вагітних основної групи може свідчити про вплив на вагітність основного захворювання (лейоміоми, аденоміозу матки), на тлі якого вони завагітніли.

Відомо, що прогестерон забезпечує закріплення плідного яйця в порожнині матки до формування хоріональних ворсин, а також відіграє важливу роль у пригніченні материнської імунологічної відповіді на антигени плода, попереджає відторгнення трофобласта; нестача прогестерону може призводити до активації цитокінів, які запускають механізми мимовільного викид-

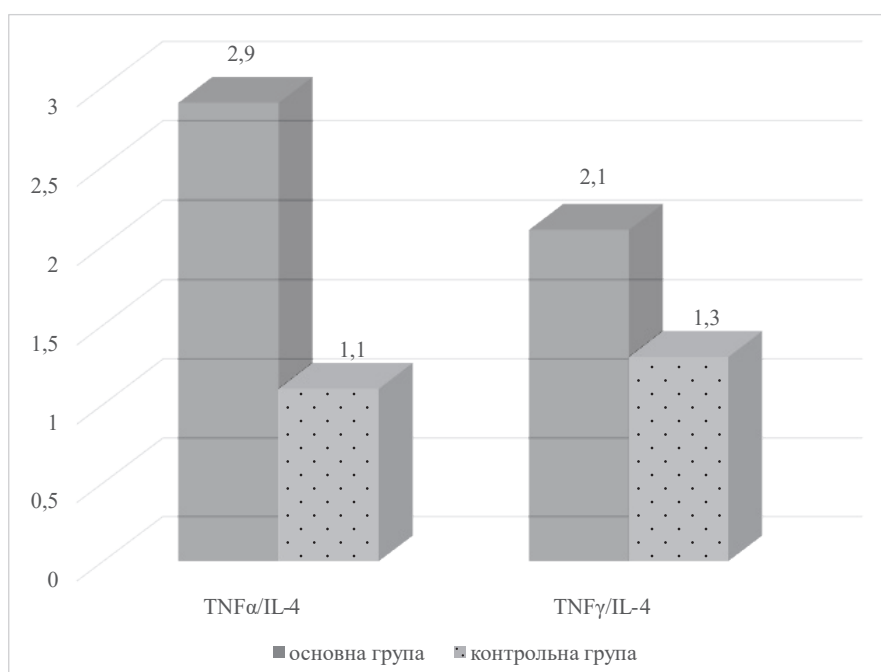


Рис. 2. Співвідношення Th₁/Th₂ у I триместрі вагітності в обстежених вагітних

ня в I і II триместрах вагітності [5,9]. При цьому суттєве значення має локальна концентрація прогестерону в ділянці імплантації плідного яйця, яка запобігає його відторгненню. Зниження рівня прогестерону є прогностичною ознакою загрози раннього аборту.

Таке значне збільшення прозапальних цитокінів у жінок основної групи може свідчити про зсув цитокінового профілю за цієї патології вагітності за запальним типом. Отримані нами дані з урахуванням літературних можуть вказувати на генералізовану активацію імунної системи організму і свідчать про тривалий перебіг запальних процесів.

Висновки

Отже, виявлене нами значне збільшення прозапальних цитокінів у вагітних із ГПЗМ

на тлі загрози раннього викидня може свідчити про зсув цитокінового профілю за цієї патології вагітності за запальним типом і вказує на вплив перенесених до вагітності ЗЗВСО.

Отримані дані про значне зниження концентрації прогестерону та пролактину вже в I триместрі вагітності в обстежених жінок із ГПЗМ і хронічними запальними процесами геніталій в анамнезі свідчать про розвиток первинної плацентарної дисфункції, що створює несприятливі умови для внутрішньотробного розвитку плода. Збільшення кортизолу та пролактину може вказувати на напруження стрес-реалізуючої ланки адаптаційних реакцій в умовах воєнного стану в Україні і призводити до загрози раннього викидня.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2019). Fetal Growth Restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No.204. Obstet. Gynecol. 133(2): e97-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070.
2. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F et al. (2020, Nov 18). PIGF Immunological Impact during Pregnancy. Int J Mol Sci. 21(22): 8714. doi: 10.3390/ijms21228714. PMID: 33218096; PMCID: PMC7698813.
3. Ancheva IA. (2017). Psychoprevention of stress during pregnancy and childbirth. Health Woman. 5(121): 32-41.
4. Hedström J, Herder T. (2023, Dec 31). Woman's sexual and reproductive health in war and conflict: are we seeing the full picture? Health Action. 16(1): 2188689. doi: 10.1080/16549716.2023.2188689.
5. Kaminskyi AV, Kharun IL. (2023). Obgruntuvannya vzajemov'язku ta «efektu zamknenoho tsykladu» mizh posttravmtychnym stresovym rozladom ta zvychnym nevnoshuvanniam vahitnosti. Reproductive health of woman. 3(66): 18-23. [Камінський АВ, Харун ІЛ. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки. 3(66): 18-23].
6. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. (2021). The role of immune Cells in recurrent Spontaneous Abortion. Reprod Sci. 28(12): 3303-3015. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y.
7. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. (2016). The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. London: The Global Library of WoMedicine,s Welfare of Women Global Health Programme: 434. URL: <https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768>.
8. Mannini L, Sorbi F, Noci I. (2017). New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 295(1): 141-151.
9. Morelli S, Mandal M, Goldsmith Lt, Kashani BN, Ponzo NM. (2015). The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. Res Rep Biol. 6: 171-189.
10. Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Ornat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P et al. (2020, Sep). Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 46(9): 1711-1727. Epub 2020 Jul 6. doi: 10.1111/jog.14343. PMID: 32633025..
11. Sarkodie EK, Zhou S, Baidoo SA. (2019). Influences of stress hormones on microbial infections. Microbial Pathogenesis. 131: 270-276.
12. Tsybaliuk VI. (2020). Obstetrics and Gynecology help to save women's reproductive health in armed conflicts (monohrafiia). Lviv: 71-81.
13. Wang W, Sung N, Gilman-Sach A, Kwak-Kim J, Helper T. (2020). (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/ThCells. Front Immunol. 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
14. Zaporozhan VM ta insh. (2014). Akusherstvo. T. 1. Akusherstvo ta hinekolohiia. Natsionalnyi pidruchnyk u 4 t. Za red. akad. NAMN Ukrainy, prof. V.M. Zaporozhana K.: VSV «Medytsyna»: 928. [Запорожан ВМ та інш. (2014). Акушерство. Т. 1. Акушерство та гінекологія. Національний підручник у 4 т. За ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана К.: ВСВ «Медицина»: 928].
15. Zaporozhan VM ta insh. (2014). Neoperatyvna hinekolohiia. T. 3. Akusherstvo ta hinekolohiia. Natsionalnyi pidruchnyk u 4 t. Za red. akad. NAMN Ukrainy, prof. V.M. Zaporozhana K.: VSV «Medytsyna»: 928 [Запорожан ВМ та інш. (2014). Неоперативна гінекологія. Т. 3. Акушерство та гінекологія. Національний підручник у 4 т. За ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана К.: ВСВ «Медицина»: 928].

Відомості про авторів:

Шевчук Олександр Валерійович — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>.

Дубчак Алла Євгенівна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6643-7200>.

Туманова Лариса Євгенівна — д.мед.н., проф., керівник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

Стаття надійшла до редакції 26.07.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.