

УДК 618.3 – 06-08:615.2

І. Б. Вовк¹, Н. Г. Горovenko², О. В. Трохимович¹, З. І. Россоха³ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”¹, м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика², м. Київ
ДУ “Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України”³, м. Київ**СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ЗАГРОЗЛИВОГО ВИКИДНЯ РАННІХ ТЕРМІНІВ ГЕСТАЦІЇ**

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ЗАГРОЗЛИВОГО ВИКИДНЯ РАННІХ ТЕРМІНІВ ГЕСТАЦІЇ – У роботі представлено результати вивчення ефективності диференційного підходу до лікування жінок із загрозовим викиднем ранніх термінів із врахуванням гормональних, мікробіологічних, доплерометричних та генетичних досліджень. Проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозою переривання вагітності, яких поділили на групи залежно від отриманої терапії. Результати дослідження засвідчили високу ефективність запропонованого підходу до лікування, що дало змогу зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат у 2,8 раза.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ УГРОЖАЮЩЕГО ВЫКИДЫША РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ – В работе представлены результаты изучения эффективности дифференцированного подхода к лечению женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков с учетом гормональных, микробиологических, доплерометрических и генетических исследований. Проведено комплексное обследование и лечение 130 женщин с угрозой прерывания беременности, которые были распределены на группы в зависимости от полученной терапии. Результаты исследования показали высокую эффективность предложенного подхода к лечению, что позволяет уменьшить частоту ранних репродуктивных потерь в 2,8 раза.

MODERN APPROACH TO THE TREATMENT TACTICS OF THREATENING MISCARRIAGE OF EARLY GESTATION – The results of study of the efficacy of a differentiated approach to the treatment of women with threatening miscarriage of early, considering hormonal, microbiological, Doppler and genetic research. A comprehensive examination and treatment of 130 women with threatened miscarriage, which were divided into groups according to therapy received. Research results showed high efficacy of the proposed approach to treatment that helps reduce the incidence of early reproductive losses in 2.8 times.

Ключові слова: загрозовий викидень, прогестеронова недостатність, доплерометричне дослідження, ген рецептора прогестерону PGR, ген рецептора естрогенів ESR1, ген множинної лікарської стійкості MDR1, лікування.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, доплерометрическое исследование, прогестеронозная недостаточность, ген рецептора прогестерона PGR, ген рецептора эстрогенов ESR1, ген множественной лекарственной устойчивости MDR1, лечение.

Key words: threatening miscarriage, progesterone deficiency, doppler study, progesterone receptor gene PGR, estrogen receptor gene ESR1, multidrug resistance gene MDR1, treatment.

ВСТУП Враховуючи високу частоту ранніх втрат вагітності, що в умовах сьогодення сягає 10–20 % від загальної кількості вагітностей із відсутністю тенденції до її зниження, а також їх негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінки, питання раціонального ведення ранніх термінів вагітності з метою запобігання репродуктивним втратам є вкрай важливим [1, 2].

В умовах сьогодення патогенетична обґрунтованість застосування гестагенів з метою лікування загрозли-

вого викидня не викликає будь-яких сумнівів. Оскільки абсолютний або відносний дефіцит прогестерону є однією з основних ланок патогенезу ранніх репродуктивних втрат, призначення препаратів прогестерону вважається цілком доцільним не залежно від генезу невиношування вагітності [3, 4]. При цьому, привертає увагу і насторожує той факт, що в ряді випадків гормональна терапія не робить належного ефекту, це стимулює пошук нових підходів до корекції гормональних порушень. Отже, розробка диференційних схем лікування загрозового викидня, як предиктора ранніх репродуктивних втрат, із врахуванням патогенетичних аспектів є надзвичайно актуальним завданням.

Метою роботи було розробити та вивчити ефективність диференційного підходу до лікування загрозового викидня ранніх термінів гестації з метою запобігання репродуктивним втратам.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозовим викиднем ранніх термінів, яких поділили на групи залежно від отриманого лікування. В основну групу увійшла 51 жінка, яким терапію призначали відповідно до розробленої нами схеми комплексного диференційного лікування. Групу порівняння склали 50 жінок із загрозовим викиднем, які отримували лікування згідно з протоколом МОЗ України (наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008). В контрольну групу увійшло 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Дослідження гормонального гомеостазу передбачало вивчення концентрації статевих гормонів у сироватці крові естрадіолу та прогестерону за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000. Дослідження гормональної кольпоцитології із забарвлення піхвових мазків проводили за поліхромним методом Шорра.

Ультразвукове та доплерометричне дослідження гемодинаміки матки проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Для визначення поліморфізму гена PGR (Progins Alu) застосовували альельспецифічну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). При дослідженні поліморфних варіантів генів ESR1 (A-351G, T-397C), MDR (C3435T) проводили аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), після ПЛР. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів ESR1, MDR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *XbaI*, *PvuII* і *MboI*, відповідно. Результати ПДРФ аналізу враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів у 2 % агарозному гелі.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм “Exel Microsoft Office 2003” із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівнян-

ня показників із нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стьюдента. Результати молекулярно-генетичних досліджень підлягали статистичній обробці з використанням програми "STATISTICA 8.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Запропонована схема лікування передбачала проведення гормональної терапії, корекції виявлених гемодинамічних порушень, вітамінотерапію, а також використання за необхідності гемостатичних та спазмолітичних препаратів, а при наявності інфекцій статевих шляхів, проводили місцеву санацію (рис. 1).

Як встановили дослідження, призначення зберігаючої терапії сприяло регресії клінічних проявів загрозливого викидня, що проявлялось зменшенням або відсутністю скарг на наявність болювих відчуттів та кров'янистих виділень зі статевих шляхів, вже через (6,4±0,5) дня від початку лікування у більшості пацієнок як в основній групі, так і у групі порівняння. Привертало на увагу те, що за наявності підтвердженої інфекції статевих шляхів в обох групах жінок відзначено збільшення тривалості болювого синдрому в середньому на (3,2±0,6) дня, незважаючи на терапію, яку проводили. З метою оцінки змін гормонального гомеостазу в динаміці лікування пацієнкам визначали сироваткові концентрації прогестерону та естрадіолу, а також кольпоцитологічне дослідження. Дослідження середнього показника концентрації прогестерону в сироватці крові жінок із загрозливим викиднем до лікування встановило його достовірне збільшення, порівняно з показником контрольної групи відповідного терміну гестації, що склало в терміні гестації 4–8 тижнів (112,1±17,5) нмоль/л проти (64,2±4,5) нмоль/л у контролі, а в терміні 9–12

тижнів вагітності (128,6±19,3) нмоль/л проти (78,2±3,7) нмоль/л у контрольній групі.

При проведенні індивідуального аналізу було встановлено, що таке перевищення мало місце у третини жінок, які отримували препарати прогестерону до госпіталізації, що безумовно позначилось при розрахунку середніх показників. Поряд із цим, у решти жінок концентрація прогестерону були нижчою або відповідала показнику контрольної групи. При визначенні сироваткових концентрацій прогестерону в динаміці лікування було встановлено, що призначення гормональної терапії сприяло нормалізації його показника у жінок всіх трьох досліджуваних груп, що спостерігалось вже через 7–10 днів від початку лікування.

З метою оцінки змін гормонального гомеостазу в динаміці лікування пацієнкам проводилось кольпоцитологічне дослідження. Як показали дослідження, у результаті проведеного лікування нормалізація показників гормональної кольпоцитології відбулась в середньому в першій підгрупі протягом (3,71±0,22) тижня, в другій підгрупі – протягом (3,49±0,24) тижня, а в групі порівняння – упродовж (3,96±0,23) тижня, що не мало статистично значущої різниці (p>0,05). Поряд із цим, у 3 (10,0 %) жінок першої підгрупи, 3 (6,0 %) жінок другої підгрупи та 7 (14,0 %) жінок групи порівняння протягом вказаного періоду не вдалось отримати повної нормалізації індексів гормональної кольпоцитології, що потребувало продовження гормональної корекції.

Таким чином, проведення гормонального дослідження у динаміці лікування підтвердило наявність невідповідності між результатами гормональної кольпоцитології та зростаючими концентраціями прогестерону в сироватці крові.



Рис. 1. Алгоритм диференційованого комплексного лікування загрозливого викидня ранніх термінів

ватці крові жінок внаслідок отримання гормонотерапії, що особливо було виражено в групі порівняння та першій підгрупі. На нашу думку, це було зумовлено тим, що ін'єкційне введення препаратів прогестерону, яке мало місце у жінок цих груп, досить швидко призводило до зростання його сироваткових концентрацій, проте за наявності зменшеної кількості стероїдних рецепторів, зниження їх чутливості та генетично зумовленого порушення транспорту прогестерону в клітину, що має місце за умов несприятливих комбінацій поліморфізму гена множинної резистентності до ліків (*MDR 1C*), призводило до зниження очікуваної біологічної дії.

Проведення ультразвукового дослідження у динаміці лікування встановило наявність позитивної динаміки через (9,6±1,2) дня, що полягало у зникненні гіпертонусу матки та наявності інволютивних змін з боку субхоріальної гематоми, відповідно у 17 (56,7 %) пацієнток першої підгрупи, у 33 (66,0 %) вагітних другої підгрупи та у 31 (62,0 %) жінки групи порівняння.

При вивченні доплерометричних показників маткового кровотоку в динаміці лікування також відзначались позитивні гемодинамічні порушення у більшості пацієнток. Згідно з отриманими результатами дослідження, у жінок в динаміці лікування відзначалось покращення гемодинаміки в маткових артеріях, про що свідчило зменшення показників систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) та пульсового індексу (ПІ) в обох маткових артеріях, при цьому відновлювалась притаманна фізіологічному перебігу вагітності асиметрія показників між домінантною та субдомінантною матковими артеріями. Відтак середній показник пульсового індексу в домінантній та субдомінантній артеріях у динаміці лікування в обстежених жінок по групах склав, відповідно, в першій підгрупі – 2,02±0,16 та 2,38±0,13, у другій підгрупі – 1,93±0,11 та 2,33±0,12, в групі порівняння – 1,98±0,11 та 2,42±0,18, що відповідало показникам контрольної групи – 1,94±0,08 та 2,29±0,07.

Аналіз змін систоло-діастолічного співвідношення у домінантній та субдомінантній артеріях у динаміці лікування в обстежених жінок встановив, що його середні показники становили в першій підгрупі – 4,89±0,41 та 6,78±0,36, в другій підгрупі – 4,43±0,38 та 6,49±0,33, в групі порівняння – 5,21±0,43 та 6,82±0,41, що також відповідало показникам контрольної групи 3,97±0,31 та 5,95±0,28.

Проведене комплексне лікування виявилось ефективним у більшості пацієнток, проте незважаючи на проведену терапію у 2 (6,7 %) жінок першої підгрупи, 2 (4 %) жінок другої підгрупи та 7 (14,0 %) жінок групи порівняння констатоване завмирання вагітності в терміні до 12 тижнів.

Генетичне дослідження було проведено 51 пацієнтці із загрозовим викиднем, з яких 23 (45,09 %) пацієнтки отримували ін'єкційну форму прогестерону, а 28 (54,91%) жінок – мікронізований прогестерон вагінально. Для оцінки генетичних особливостей жінок із загрозовим викиднем був проведений порівняльний аналіз розповсюдження генотипів за поліморфними варіантами генів рецептора прогестерону *PGR (T1/T2)*, рецептора естрогенів *ESR1 (T397C)*, *ESR1 (A351G)* та гена множинної лікарської стійкості *MDR1 (C3435T)* з урахуванням форм прогестерону, які отримували жінки, для

досягнення клінічного ефекту та пролонгування вагітності. На рисунку представлено результати розповсюдження поліморфних варіантів генів у обстежених жінок, з яких видно, що істотні відмінності спостерігались для генів *PGR* та *MDR1*. У жінок, які виношували, на ін'єкційному прогестероні була достовірно збільшена частота генотипу *T1/T1*, а серед тих, хто виношував на мікронізованому прогестероні – частота генотипу *T1/T2*. Пацієнтки з генотипом *T2/T2* також частіше виношували на мікронізованому прогестероні. У 6 (21,43 %) пацієнток з генотипом *3435TT* за геном *MDR1* було призначено мікронізований прогестерон, а серед пацієнток, які отримували ін'єкційний прогестерон, не було жінок з цим генотипом. Генотип *3435CC* за геном *MDR1* достовірно частіше було виявлено серед жінок, яким було призначено ін'єкційний прогестерон, на відміну від жінок, які лікувались мікронізованим прогестероном (65,22 % та 21,43 % відповідно).

Отже, за умов отримання запропонованого лікування у жінок основної групи репродуктивною втратою завершилися 5,0 % вагітностей проти 14,0 % втрат групи порівняння, а середній сумарний показник ефективності лікування в основній групі склав 95,0 проти 86,0 % в групі порівняння. Це свідчить, що розроблений та впроваджений диференційний комплексний підхід сприяв підвищенню ефективності лікування та зменшенню репродуктивних втрат у 2,8 раза.

ВИСНОВКИ Ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок із загрозовим викиднем на ранніх термінах залежить від диференційного комплексного підходу до кожної жінки зокрема, а також повноти обстеження, що передбачає проведення комплексного обстеження із включенням доплерометричної оцінки маткового кровотоку, дослідження поліморфних варіантів генів, що відповідають за гормональний гомеостаз *PGR* та *ESR1*, а також гена множинної резистентності до ліків *MDR1*.

При визначенні поліморфізму генів *PGR*, *ESR1* та *MDR1* у жінок із загрозою переривання вагітності необхідно рекомендувати адекватний генотипу вид, дози та метод застосування гормонального препарату. При наявності генотипу *T1/T2* за геном *PGR* та *3435TT* за геном *MDR1* оптимальним препаратом вибору є мікронізований прогестерон із вагінальним застосуванням.

Перспективи подальших досліджень Запропонований диференційний підхід показав свою високу ефективність на нашій вибірці пацієнток, проте це не виключає необхідності проведення масштабних рандомізованих досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Посисеева Л. В. Ранние репродуктивные потери: проблемы и решения / Л. В. Посисеева // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 38–40.
2. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 352 с.
3. Галич С. Р. Эффект прогестерона в обеспечении центральных механизмов гестационной адаптации / С. Р. Галич // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 8 (38). – С. 60–61.
4. Писарева С. П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / С. П. Писарева // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 123–126.

Отримано 12.02.15