

Прогностичні маркери невиношування вагітності у жінок із синдромом втрати плода

С. О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Встановлено як для фізіологічної вагітності, так і для вагітності, яка ускладнена загрозою невиношування, що характерним є зниження сироваткового рівня глікоделіну. Проте в пацієнок з обтяженим анамнезом щодо втрати плода в разі загрози переривання вагітності виявляється рання виражена зворотна динаміка вмісту глікоделіну, який здійснює локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон і плід, призводить у різні терміни вагітності до її завмирання або втрати. Отримані дані свідчать про значні зміни в продукції біоактивного поліпептиду глікоделіну з I триместру вагітності, ускладненої загрозою переривання. Пацієнткам із синдромом втрати плода слід рекомендувати визначення рівня глікоделіну в сироватці крові з моменту встановлення факту вагітності для проведення адекватних і, головне, своєчасних заходів, спрямованих на виношування вагітності.

Ключові слова: вагітність, синдром втрати плода, невиношування вагітності, глікоделін.

Передчасне переривання вагітності – одне з найбільш частих і серйозних ускладнень гестаційного процесу [9]. За даними багатьох авторів, у 25% жінок репродуктивного віку в анамнезі відзначається хоча б один випадок втрати вагітності [1, 6]. Незважаючи на досягнуті останніми роками успіхи в профілактиці і лікуванні даної патології, частота невиношування вагітності (НВ) залишається стабільною і достатньо високою [4]. Так, за даними різних авторів, вона становить від 2 до 55% [1, 4, 9], що вимагає розгляду даної патології як найважливішої загально-медичної і соціальної проблеми і привертає постійну увагу провідних наукових шкіл миру [9, 17, 18]. Статистика свідчить, що до 85% синдрому втрати плода припадає на I триместр вагітності (до 13 тиж), а 15% – на II і III триместри, при цьому 5–6% пологів відбуваються достроково. Ризик втрати вагітності після першого викидня становить 13–17%, тоді як після двох попередніх мимовільних переривань ризик втрати бажаної вагітності зростає більш ніж у 2 рази – до 36–38% [3, 9, 18]. Передчасне переривання вагітності багато в чому визначає показники перинатальної захворюваності і смертності [17].

Початок третього тисячоліття не зменшив актуальність проблеми НВ, оскільки частота даної патології виявляє тенденцію до зростання практично у всіх країнах світу [6], а широке впровадження у практику нових діагностичних і лікувальних методів, заснованих на досягненнях сучасної науки, не покращує ситуацію. Стабільно висока частота НВ примушує шукати нові підходи до вивчення етіопатогенезу даної патології [4, 5, 6, 9, 18].

В Україні демографічні проблеми мають вкрай несприятливий характер, останні два десятиліття ознаменувалися безпрецедентним зниженням народжуваності на тлі погіршення репродуктивного здоров'я населення [2].

Дискусії на тему «Чому результати антенатальної терапії менше очікуваних?» не можуть визначити основні детермінанти наявного неблагополуччя, але ставлять перед дослідниками ряд перспективних, життєво важливих для людства питань, без вирішення яких подальший прогрес перинатальної медицини неможливий. Забезпечення сприятливого наслідку кожної бажаної вагітності в умовах зниження числа жінок репродуктивного віку є основним завданням сучасної перинатології. Відсутність зниження частоти НВ вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнок. З одного боку, вони зумовлені багатофакторнос-

тью етіології і патогенетичних механізмів захворювання. З іншого – недосконалістю вживаних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [1, 3, 4, 15, 16].

Синдром втрати плода – це новий термін, що з'явився останнім часом і включає один або більш мимовільних викиднів або вагітностей, що не розвиваються, на терміні 10 тиж і більше; мертвонародження; неонатальну смерть; 3 і більш мимовільних викидня до 8 тиж ембріонального розвитку [1].

Етіологія синдрому втрати плода надзвичайно різноманітна і залежить від багатьох чинників (генетичних, ендокринних, інфекційно-запальних, імунологічних тощо). Одні з них безпосередньо призводять до закладки аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови для його нормального розвитку [1]. Удосконалення тактики ведення вагітності у жінок із синдромом втрати плода неможливе без ретельного аналізу і вивчення тонких патогенетичних реакцій, що відбуваються в організмі жінки і призводять до втрати вагітності. Етіологічна структура гестаційних ускладнень, у тому числі і переривання вагітності, в різні терміни різноманітна [9]. Перший триместр вагітності є найбільш значущим, оскільки в цей період відбувається ембріогенез, формування плаценти і складних взаємин між матір'ю і плодом, а загроза переривання вагітності в I триместрі часто ускладнює подальший перебіг гестаційних процесів, що може призводити до спонтанних абортів, розвитку плацентарної недостатності, антенатальної загибелі плода [6, 18].

Резервами зниження синдрому втрати плода, а відповідно і покращання перинатальних наслідків вагітностей, є прогнозування і доклінічна діагностика ускладнень. На даний час не викликає сумніву, що вибір найбільш оптимального методу ведення вагітності є неможливим без урахування ступеня акушерського і перинатального ризиків [1, 3, 4, 6, 9]. Проте методологічні підходи до виділення групи жінок, вагітність в яких може ускладнитись загрозою невиношування, залишаються недостатньо розробленими і в практичній діяльності обмежуються переважно рутинним аналізом клініко-анамнестических даних, що дезорієнтує лікарів, призводить до проведення значної кількості необґрунтованих обстежень та медикаментозних втручань.

У сучасному акушерстві прогноз гестаційних і перинатальних ускладнень базується на концепції високого ризику [1, 6], але різноманітність патогенетичних механізмів формування синдрому втрати плода утрудняє можливості цілеспрямованого прогнозування. Виявлення доклінічних змін в організмі жінки відкриває перспективу верифікації передвісників гестаційних ускладнень на основі досліджень біохімічних показників [3, 6, 7, 16]. Проте жоден метод ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілого ряду клінічних і біохімічних маркерів [14].

За даними літератури, у 88% жінок з наявністю репродуктивних втрат в анамнезі виявляються ті або інші значущі структурні зміни в репродуктивній системі [1, 9]. Цей факт на практиці дає підстави проводити багатопланове обстеження всім пацієнткам з наявністю синдрому втрати плода. У той же час для оптимізації антенатального спостереження з метою формування груп ризику втрати вагітності доцільно використовувати найбільш інформа-

тивні з доступних тестів. Точніша ідентифікація груп ризику на основі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробці заходів профілактичного і лікувального спрямування і обмеженню «акушерської агресії» [6].

На сьогодні досліджено ряд імунологічних механізмів, необхідних для нормального розвитку вагітності, недостатня або надмірна активність яких призводить до ускладненого її перебігу або переривання [9–11, 17]. Для нормального розвитку вагітності фундаментальне значення має повноцінна імплантація, яка можлива тільки за наявності чутливого до неї ендометрія і ембріона, що досяг стадії бластоцисти. Готовність ендометрія до імплантації максимальна тільки в період існування так званого вікна зачаття, наявність якого забезпечується складною взаємодією гормонів, рецепторів, імунокомпетентних клітин, а також білків, що асоціюються з вагітністю. Одним з таких білків є специфічний білок репродуктивної системи людини – α_2 -мікроглобулін фертильності (АМГФ), або глікоделін [14]. Глікоделін є димірним глікопротеїном, що продукується залозами секреторного ендометрія. Синтез глікоделіну в ендометрії починається в періовуляторний період, різко посилюється в періімплантаційний період і зберігається на високому рівні у разі настання вагітності. Дані багатьох авторів свідчать про те, що порушення імплантації і/або плацентації, які призводять до ранньої втрати вагітності, пов'язані з дефіцитом продукції глікоделіну в ендометрії [12–14].

На сьогодні в літературі представлені суперечливі дані щодо інформативності показників сироваткового рівня глікоделіну для прогнозування перебігу вагітності. За деякими даними, зміни продукції глікоделіну при патологічному перебігу вагітності у I і II триместрах мають різноспрямований характер: у I триместрі мимовільне переривання вагітності відбувається на фоні зниження, тоді як у II триместрі – на тлі підвищення рівня глікоделіну. Водночас є повідомлення про впливи на синтез глікоделіну естрогенів, прогестинів, антипрогестинів, релаксину і хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Вплив естрогенів на транскрипцію глікоделіну є опосередкованим через вплив на диференціювання клітин ендометрія, наприклад, зі збільшеною кількістю прогестеронових рецепторів [12, 14]. У дослідженнях в експерименті отримано дані, що продукція глікоделіну епітеліальними клітинами ендометрія зростає в 4–9 разів під впливом прогестерону і прогестагенів [13].

Не має узгодженості і щодо рівнів глікоделіну при ускладненій та неускладненій вагітності. У літературі існують суттєві розбіжності, що, вочевидь, пояснюється використанням реагентів та апаратури різної чутливості. Встановлено, що після настання вагітності рівень глікоделіну в сироватці крові зростає більш ніж у 10 разів порівняно з невагітними, а в процесі прогресування фізіологічної вагітності середня концентрація білка знижується від $303,6 \pm 31,1$ нг/мл у I триместрі до $136,3 \pm 13,6$ нг/мл у II триместрі і $49,1 \pm 7,6$ нг/мл – у III [12]. Більшість авторів указують на значні індивідуальні коливання рівнів глікоделіну під час вагітності: у I триместрі від 27 до 700 нг/мл (у 88,5% жінок вони перевищують 100 нг/мл), у II триместрі – от 10 до 380 нг/мл (у 85,4% перевищують 20 нг/мл), у III триместрі – 8 до 145 нг/мл (у 91,7% жінок показники нижче 100 нг/мл). Більшість авторів вважають, що в разі виникнення ускладнень вагітності рівень глікоделіну змінюється. У I триместрі його зниження у сироватці крові матері пов'язано з ризиком НВ, тоді як у III триместрі підвищення рівня глікоделіну супроводжується розвитком загрози переривання вагітності, преєклампсії, дистресу плода. Хоча визначення рівня глікоделіну в II триместрі клінічного значення, на думку деяких авторів, не має, більшість висловлює думку, що зниження рівня глікоделіну до 180 нг/мл свідчить про загрозу переривання вагітності, а зменшення його рівня до 100 нг/мл – про несприятливий наслідок вагітності [12, 14].

Мета нашої роботи – дослідити динаміку рівнів глікоделіну при неускладненій та ускладненій загрозою НВ і можливість прогнозування ускладнень вагітності на основі визначення концентрації глікоделіну в сироватці крові в динаміці гестаційного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Первинно сформований масив вагітних, які були скеровані на стаціонарне лікування у Львівський обласний клінічний перинатальний центр із загрозою переривання вагітності (I основна група) – 78 повторновагітних із синдромом втрати плода в анамнезі. Ці вагітні були розподілені на підгрупи залежно від терміну вагітності: IA – вагітність 5–12 тиж (18), IB – вагітність 14–21 тиж (22), IC – вагітність 22–29 тиж (20), ID – вагітність 30–36 тиж (18). До групи II (порівняння) включено 25 першовагітних без ускладнень гестаційного процесу в аналогічні терміни вагітності, яка завершилася терміновими пологами народженням живих дітей з масою від 3200 до 4000 г і оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Додатково було проведено дослідження рівня глікоделіну в 6 невагітних здорових жінок віком 20–22 роки з неускладненими пологами в анамнезі (забір крові проводився у середині другої фази менструального циклу). Усі пацієнтки з загрозою переривання вагітності отримували лікування згідно з чинними клінічними протоколами і наказами МОЗ України.

У дослідження не включали вагітних з тяжкою соматичною патологією, захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ВІЛ, сифіліс, гепатити В і С), багатоплідною вагітністю, вагітністю після застосування ДРТ та в разі виявлення під час обстеження хромосомної і спадкової патології.

Клінічні загально-соматичне, гінекологічне обстеження проводили рутинними методами. Загально-клінічне обстеження включало фізикальне обстеження з обов'язковим визначенням маси тіла, вимірюванням артеріального тиску; зовнішнє й внутрішнє гінекологічне, лабораторні дослідження (клінічні загальні аналізи крові та сечі, визначення групи крові і резус-належності, рівнів глюкози крові, білірубину, загального білка, електролітів, сечовини, коагулограма тощо). Вивчення стану мікробіоти піхви проводилось методом кількісної ПЛР в реальному часі за системою Фемофлор-16 [8].

Ультразвукове дослідження проводилося за допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США). Ехографію проводили за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2–5 МГц) та трансвагінального (5–9 МГц) датчиків.

Дослідження рівня глікоделіну в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем ELISA на мікростриповому імуноферментному аналізаторі „GBG Stat Fax 303 Plus” (США). Кров забирали в умовах фізіологічного спокою вранці натще, отриману після центрифугування сироватку зберігали у замороженому стані при -20°C до проведення дослідження.

Симптомами загрози переривання вагітності у ранні терміни вважали наявність більового синдрому, гіпертонус стінок матки та ділянки відшарування хоріона, виявлені під час УЗД; після 22 тиж гестації – наявність періодичного переймоподібного болю внизу живота (за відсутності регулярної пологової діяльності), вкорочення шийки матки до 20 мм (за даними УЗД), розширення внутрішнього вічка цервікального каналу більше 5 мм, наявність ретрохоріальної гематоми.

Спостереження за вагітними проводилося упродовж всього періоду гестації з оцінкою наслідків вагітності.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програм Microsoft Excel 2011, Statystyka 5.1 (StatSoft.Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив $24,8 \pm 4,2$ року (від 19 до 35 років).

Аналіз гінекологічного анамнезу жінок I (основної) групи показав, що менархе у 70 (89,7%) встановилось у віці 11–13 років, у середньому – у $12,6 \pm 0,5$ року, що відповідає віковій нормі географічного регіону і не відрізнялось від часу менархе в жінок гру-

пи порівняння. Із гінекологічних захворювань у всіх підгрупах з практично однаковою частотою спостерігались порушення менструального циклу, запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту, генітальний ендометріоз, вторинне безпліддя.

На особливу увагу заслуговав репродуктивний анамнез пацієнток основної (I) групи. До даної вагітності (без попередніх пологів) 1 мимовільний викидень до 12 тиж гестації мали 12 (15,4%) пацієнток, 2 – 5 (6,4%); 1–2 самовільних пізніх викиднів від 13 до 21 тиж гестації – 20 (25,6%) жінок; завергла вагітність була в 9 (11,5%) випадках. Ранні передчасні пологи (22–28 тиж гестації) відбулися при першій вагітності в 11 (14,2%) жінок, які у 8 (72,7%) випадках призвели до ранньої і пізньої неонатальної смертності. Мертворождення від 22 до 41 тиж гестації відбулося в 10 (12,8%) випадках. Після перших неускладнених пологів виникнення синдрому втрати плода (один або більше мимовільних викиднів у 8 тиж і більше; вагітність, що не розвивається; 1–3 мимовільних викидні на ранній ембріональній стадії; передчасні пологи) відбулося в 11 (14,1%). Між вагітностями у 12 (15,4%) жінок встановлено проведення 1–2 артіфіційних абортів.

Усі пацієнтки з ранніми втратами вагітності були скеровані на медико-генетичне обстеження. Ні в одному випадку спадкова патологія виявлена не була. Протягом даної вагітності 32 (41%) жінки вже перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності.

Під час ультразвукового дослідження, яке проводилось до початку лікування, у всіх пацієнток основної групи виявлялися маркери загрози переривання вагітності, характерні саме для досліджуваного терміну: у ранні терміни – локальне потовщення міометрія, ретрохоріальна гематома; у пізні терміни – вкорочення шийки матки (у середньому $21,3 \pm 2,7$ мм), лійкоподібне розширення внутрішнього вічка.

У невагітних у другу фазу менструального циклу рівень глікоделіну у сироватці крові становив у середньому $1,8 \pm 0,9$ нг/мл. У жінок з неускладненою вагітністю рівні глікоделіну у сироватці крові змінювалися впродовж періоду гестації від $169,9 \pm 26,3$ нг/мл у I триместрі до $114,9 \pm 13,4$ нг/мл у II триместрі та до $45,8 \pm 6,5$ нг/мл у III триместрі.

У I триместрі рівень глікоделіну у вагітних із загрозою самовільного викидня був зниженим до $82,8 \pm 19,6$ нг/мл, при цьому за середніми показниками в IA підгрупі рівень глікоделіну був зниженим на 49,1% ($p < 0,01$). Оцінка індивідуальних коливань рівнів глікоделіну і співставлення їх з наслідками вагітності у пацієнток IA підгрупи показали, що зниження сироваткового рівня глікоделіну нижче 65 нг/мл реалізується перманентним продовженням загрози переривання вагітності із завершенням її ранніми передчасними пологами, а в одному випадку зниження нижче 25 нг/мл за наявності ретрохоріальної гематоми призвело до замирання вагітності у 8 тиж (через 2 тиж після обстеження), незважаючи на проведення зберігальної терапії.

У II триместрі (13–21 тиж, підгрупа IB) середній рівень глікоделіну в сироватці крові становив $37,5 \pm 17,7$ нг/мл ($p < 0,001$), при цьому у 14,3% пацієнток виявлені вкрай низькі рівні сироваткового глікоделіну (< 10 нг/мл), що було характерним для пацієнток зі звичною втратою вагітності до 20 тиж і реалізувалося замиранням або втратою даної вагітності. У підгрупі IC (22–28 тиж), в якій середній рівень глікоделіну становив $26,8 \pm 12,1$ нг/мл, у 33,3% рівень глікоделіну був на 35–40% нижчим від середнього, що корелювало з утриманням клінічних ознак загрози переривання вагітності і завершенням вагітності передчасними пологами у терміни від 24 до 30 тиж.

Для підгрупи ID (загроза передчасних пологів у 29–35 тиж) середній рівень глікоделіну в сироватці крові становив $7,2 \pm 4,2$ нг/мл, при цьому у всіх пацієнток даної підгрупи вагітність завершилась передчасними пологами впродовж 5–7 діб після обстеження.

Отже, як для фізіологічної вагітності, так і для вагітності, яка ускладнена загрозою невиношування, характерним є зниження рівня сироваткового глікоделіну. Однак у пацієнток з анамнезом, обтяженим синдромом втрати плода, у разі загрози переривання вагітності рання виражена зворотна динаміка вмісту глікоделіну, який здійснює локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон і плід, призводить у різні терміни вагітності до її замирання або втрати. Отримані дані свідчать про значні зміни у продукції біоактивного поліпептиду глікоделіну з I триместру вагітності, ускладненої загрозою переривання.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження концентрації глікоделіну в сироватці крові впродовж усіх триместрів є інформативним неінвазивним методом прогнозування перебігу гестаційного процесу, що дозволяє проводити своєчасну терапію НВ.

2. У жінок із порушенням репродуктивної функції і, перш за все, із синдромом втрати плода низький рівень глікоделіну в сироватці крові є важливим патогенетичним маркером втрати вагітності.

3. Пацієнткам із синдромом втрати плода слід рекомендувати визначення рівня глікоделіну в сироватці крові з моменту встановлення факту вагітності для проведення адекватних і, головне, своєчасних заходів, спрямованих на виношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синдром потери плода / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина и др. // Лечальный врач. Гинекология. – 2009. – № 11.
2. Мойсеев Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні // Здоров'я жінчини. – 2008. – № 4 (36). – С. 64–70.
3. Невиношивание беременности: проблемы и тактика лечения / [Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др.]. – Севастополь: «Вебер», 2001. – 268 с.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери: резервы снижения. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
5. Профилактика повторных осложненной беременности в условиях тромбофилии: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макадаря, В.О. Бицадзе. – М.: Трида-Х, 2008. – 152 с.
6. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Нерозвиваючася вагітність. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 196 с.
7. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Н.А. Шешукова, [та ін.] // Гинекология. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
8. Селиванов Е.В. ПЦР-исследования при воспалительных заболеваниях женских половых органов: оптимальный подбор тестов // Вестник лаборатории ДНК диагностики. – 2010. – № 6–7. – С. 10–14.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Трида-Х, 2002. – 304 с.
10. Сидорова И.С. Невиношивание беременности: нарушение антиоксидантной активности и ее коррекция / И.С. Сидорова, А.А. Унянц // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 14–16.
11. Шубина Т.И. Плацентарная недостаточность и комплексный подход к ее лечению в клинике привычного невынашивания // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 36–41.
12. Check J.H. et al. Measurement of placental protein 14 (PP14) is not helpful in predicting infertility or spontaneous abortion // Int. J. Fertil. Menopausal. Stud. – 1993. – № 38. – P. 34–36.
13. Critchley H.O., Healy D.L., Chard T. Is ovarian relaxin a stimulus to placental protein 14 secretion in pregnancy? // J. Endocrinol. – 1994. – № 142. – P. 375–378.
14. Dalton C.F., Laird S.M., Estdale S.E., et al. Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients: Correlation with pregnancy outcome // Hum. Reprod. – 1998. – № 13. – P. 3197–3202.
15. Di Renzo G.C. Progesterone and pregnancy / G.C. Di Renzo, A. Mattei, M. Gojnic // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 17. – P. 598–600.
16. How H.Y. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety / H.Y. How, B.M. Sibai // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2009. – № 5. – P. 55–64.
17. Kurjak A. Preterm birth – prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science, and society: the declaration of Dubrovnik / A. Kurjak // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – V. 23, № 11. – P. 1286–1287.
18. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management // British Medical Journal. – 2004. – Vol. 329. – P. 152–155.