

нагляд за інфекціями, що передаються статевим шляхом, та моніторинг поведінки серед груп населення, уразливих щодо ВІЛ-інфікування. Попри всі чинники розладу здоров'я, не секрет, що з усіх факторів, які впливають на здоров'я населення, одним із важливих є відповідальна поведінка [3, 4].

Література

1. В.В. Подольський, В.Л. Дронова, В.В. Тетерін, О.В. Луценко, Т.О. Лисяна. Мікробіоценоз уrogenітальних органів у жінок, інфікованих вірусом імунодефіциту людини //Репродуктивное здоровье женщины. – № 4 (38) – 2008. – С. 247-251.

2. Подольський В.В., Луценко О.В., Гульчій Л.П., Подольський В.В. Проблема репродуктивного здоров'я у ВІЛ-інфікованих жінок //Репродуктивное здоровье женщины – № 5 (39). – 2008. С. 187-189.

3. Подольський В.В., Дронова В.Л., Лісна Т.О., Луцен-

Раніше проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що жінки, які хворіють на хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО) входять до групи високого ризику щодо зараження ВІЛ. Актуальним залишається виявлення груп ризику ВІЛ – інфікованих жінок в залежності від давності захворювання.

ко О.В., Герасіменко Н.К. Прегравідарна підготовка ВІЛ-інфікованих жінок із змінами мікробіоценозу уrogenітальних органів //Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми перинатальної інфекції». – К., 8-9 грудня 2008. – С. 92-93.

4. Подольський В.В., Луценко О.В. Особливості репродуктивного здоров'я у ВІЛ-інфікованих жінок різних груп ризику //Медичний форум. – 26-29 травня 2009 /Матеріали до «круглого столу» «Проблеми репродуктивного здоров'я жінок».

УДК 618.177-089:618.3-06:616-053.31

М.Г. Грищенко, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, Т.Л. Весіч, М.І. Антонян ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Харківський національний медичний університет

ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Використання сучасних методів дозволило вивчити клініко-патогенетичні механізми невиношування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій, визначити роль імунокоректорів в лікуванні та профілактиці вказаної патології.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. Применение современных диагностических методов позволило изучить клиничко-патогенетические механизмы невынашивания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, определить роль иммунокоректоров в лечении и профилактике указанной патологии.

PROPHYLAXIS OF PREGNANCY COMPLICATIONS AFTER THE APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES. The use of modern diagnostic technologies allowed to study the mechanisms of spontaneous abortions after using of assisted reproductive technologies, the role immunocorrectors at treatment and prophylactic measures of the indicated pathology.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, невиношування вагітності, імунокорекція.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, невынашивание беременности, иммунокоррекция.

Key words: assisted reproductive technologies, spontaneous abortions, immunocorrection.

ВСТУП. Відновлення фертильності є пріоритетним напрямком в сучасній медицині, оскільки частота безпліддя в шлюбі досягає 18-20%, що створює соціально-демографічні проблеми державного масштабу. Останні десятиріччя характеризуються все більшим розповсюдженням

допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для лікування безплідних пар. Екстракорпоральне запліднення з переносом ембріонів (ЕКЗ-ПЕ) розглядається як один з найбільш перспективних методів лікування безпліддя [1,2]. Однак, незважаючи на значні досягнення в цій галузі,

відсоток втрат під час вагітностей, що настали, залишається вкрай високим: 2/3 з них протікає із загрозою переривання, а кожна друга закінчується спонтанним абортom в першій половині вагітності [3,4]. Невиношування після використання ДРТ зумовлено цілою низкою причин, серед яких значне місце посідають імунологічні розлади, оскільки вагітність є процесом алотрансплантації наполовину генетично чужорідного організму плода в організм матері [5,6]. На жаль, на цей час недостатньо наукових досліджень, в яких розглядаються проблеми імунних взаємозв'язків у жінок, яким було застосовано ЕКЗ-ПЕ [7,8]. Згідно останніх літературних даних, плин вагітності залежить від типу імунної відповіді (Th1 і Th2). Th1-тип відповіді характеризується продукцією інтерферону (IFN), фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкінів (IL-2, IL-12) та переважно клітинних реакцій імунітету. Th2-клітини продукують інтерлейкіни (IL-4, IL-6, IL-10) та індукують гуморальний імунітет [9]. Існує думка, що підвищення прозапальних інтерлейкінів стимулює продукцію простагландинів, які активізують скорочувальну діяльність матки, що призводить до недоношування вагітності [7,9]. За результатами проведених експериментів отримані дані, що тип імунної відповіді може визначати плин вагітності: при домінуванні Th1 над Th2 спостерігається недоношування вагітності, зумовлене активізацією NK (CD16).

На жаль, традиційна терапія невиношування вагітності (гормони, вітаміни, спазмолітики та інш.) не дозволяє нівелювати ті імунологічні зсуви, що спостерігаються при вказаній патології. Це зумовлює необхідність пошуку нових або удосконалення існуючих методів лікування жінок з загрозою самовільного аборту після застосування ДРТ.

Вищевикладене підтверджує актуальність проведення досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення імунологічного стану вагітних та розробку лікувальних заходів, які дозволять підвищити відсоток доношування вагітності у жінок після використання ЕКЗ з ПЕ.

Метою дослідження є уточнення причин, визначення діагностичних ознак та профілактика самовільного аборту у вагітних після застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для досягнення вказаної мети було обстежено 38 вагітних з безпліддям в анамнезі, яким було застосовано ЕКЗ-ПЕ в Центрі репродукції людини „Імплант” м.Харкова у 2008-2010 роках (основна група). 20 жінок, у яких вагітність наступила в природному циклі та розвивалася фізіологічно, склали контрольну групу.

Усім вагітним було проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження, визначення рівня гормонів (естрадіол, прогес-

терон, хоріонічний гонадотропін) імуноферментним методом, бактеріологічне дослідження та обстеження на TORCH-інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції. Імунологічні дослідження включали визначення кількості Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), В-лімфоцитів (CD19), натуральних кілерів (CD16) за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції (СорбентЛТД, Москва). Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали методом завершеного фагоцитозу в прямому візуальному тесті. Визначали відносну кількість фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу, бактерицидну активність нейтрофілів.

Рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG визначали методом радіальної імунодифузії за Манчині. Вивчення змісту інтерлейкінів (IL-1, IL-2, IL-6), та фактора некрозу пухлини (TNF) базувалося на використанні твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реагентів „Протеїновий контур” (Санкт-Петербург). Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням методів варіаційної статистики з обчисленням критеріїв Стьюдента.

В залежності від способу ведення вагітності після застосування ДРТ жінки основної групи були розділені на 2 клінічні групи. Першу клінічну групу склали 20 (51.6%) вагітних, які отримали стандартну схему ведення вагітності після ЕКЗ з ПЕ; до другої клінічної групи увійшли 18 (48.4%) пацієнток, яким до комплексного лікування включено поліоксидоній у вигляді ректальних супозиторіїв. Відомо, що поліоксидоній є імуномодельючим препаратом нового покоління, який ще має дезінтоксикаційну та антиоксидантну дію. Доведена його ефективність в нормалізації фагоцитарної ланки імунітету [10,11,12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вік обстежених жінок основної групи коливався від 24 до 40 років (в середньому – 32.6 ± 5.4 року). Середній вік жінок контрольної групи склав 25.6 ± 4.7 року. Середній вік настання менархе у жінок основної групи склав 12.8 ± 1.7 року, в контрольній – 12.3 ± 0.9 року. Первинне безпліддя мало місце у 17 жінок (44.9%), вторинне – у 21 (55.1%). Тривалість безпліддя у шлюбі в середньому становило 5.8 ± 3.1 року. З приводу ендокринного безпліддя лікування отримували 7 жінок (18.3%), трубно-перитонеального – 14 жінок (39.6%), поєданого генезу – 17 (44.9%). При аналізі акушерського анамнезу помічено, що у пацієнток з безпліддям була завмерла вагітність (15.8%), самовільний аборт (21.1%), позаматкова вагітність (18.4%). В структурі гінекологічних захворювань найчастіше зустрічалися запальні захворювання, які виникли на тлі перенесеної урогенітальної інфекції (84.5%). У 63.2% пацієнток в анамнезі

були невдалі спроби ЕКЗ, у 36.8% жінок ЕКЗ-ПЕ проводилося вперше.

Серед обстежених вагітних основної і контрольної групи усі жінки мали одноплідну вагітність, строком до 10-12 тижнів. Загроза переривання вагітності в більшості випадків була симптомною, за даними УЗД (підвищення тону-су біометрія, часткове відшарування хоріона та плодових оболонок) визначена у 16 (80%) жінок першої клінічної групи і у 15 (83%) – другої.

Гормональний моніторинг свідчив про прогресивне збільшення вмісту естрадіолу і прогестерону в динаміці першого триместру у жінок контрольної групи. У 7 жінок (18.9%), що не мали загрози переривання вагітності, рівень естрадіолу значно перевищував контрольні показники, що пояснюється контрольованою індукцією суперовуляції при одержанні яйцеклітини в програмі ЕКЗ-ПЕ. Підвищення вмісту прогестерону зумовлене проведенням підтримуючої терапії препаратами прогестагенової дії. При вираженій загрозі абортів рівні естрадіолу і прогестерону вірогідно знижувалися ($P < 0.05$). При вивченні коефіцієнту прогестерон/естрадіол було визначено його контрольні показники (17.4 ± 5.6) в першому триместрі вагітності. Зменшення цього коефіцієнта у жінок з загрозою переривання вагітності було пов'язано як із зниженням вмісту прогестерону, так із підвищенням естрадіолу, що вказувало на можливе невиношування вагітності

При вивченні імунограми у жінок основної групи були виявлені наступні зміни клітинного імунітету: підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів (СД3) до 62.31.1%, Т-хелперів (СД4) до $32.8 \pm 1.3\%$ і Т-супресорів (СД8) до $21.6 \pm 1.3\%$ в порівнянні з контрольними показниками ($P < 0.05$). Отримані результати можна вважати зумовленими активацією клітин Тх1 типу, які сприяють перериванню вагітності. Вміст НК-клітин при загрозі самовільного аборту був також значно підвищеним (1.3 ± 0.2) в порівнянні з контрольними показниками (0.7 ± 0.1), що вказує на порушення імунної рівноваги в період вагітності. В гуморальній ланці імунітету було визначено зменшення кількості В-лімфоцитів, IgG (7.9 ± 0.6 г/л) та IgA (1.7 ± 0.3 г/л) в порівнянні з контролем. Цитокиновий профіль у вагітних першої клінічної групи вірогідно відрізнявся від показників другої клінічної групи ($P < 0.05$). В групі, де жінки отримували традиційну терапію, відзначалося підвищення вмісту IL-1 (65.6 ± 2.1 пг/мл), IL-2 (6.7 ± 0.6 пг/мл) і TNF (58.4 ± 2.8 пг/мл).

Показники, які характеризують фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові, змінювалися при загрозі переривання вагітності: підвищувалися фагоцитуючі нейтрофіли ($96.5 \pm 3.6\%$), фагоцитарне число складало

5.6 ± 0.6 у. о., індекс завершеності фагоцитозу знижувався до 0.82 ± 0.06 , що вказувало на зменшення переварюючої здатності нейтрофілів периферичної крові.

Таким чином, вже в 5-6 тижнів вагітності були визначені діагностично значимі фактори ризику загрози невиношування вагітності після ЕКЗ: рівень хоріонічного гонадотропіну менше 100 IU/l через 2 тижні після запліднення, доклінічні зміни ультрасонографічних показників (локальний гіпертонус міометрія), патологічні зміни імуннограм (імуна відповідь типу Th1; підвищена активність НК-клітин, низька експресія Т-супресорів), зменшення прогестерону естрадіолового коефіцієнта.

В клінічній групі, де корекція порушених показників для попередження самовільного аборту здійснювалася за допомогою поліоксидонію, ознаки загрози невиношування виявлені у 2 жінок (11.1%), на відміну від групи, де застосована традиційна терапія – загроза визначена у 9 жінок (50%). Оптимальною схемою використання поліоксидонію для профілактики та лікування ускладнень вагітності у жінок після застосування ДРТ є його призначення по 1 ректальному супозиторию 1 раз на добу (на ніч) на протязі 7-10 днів у комплексі з традиційною терапією. Клініко-патогенетичні механізми впливу поліоксидонію на лікування загрози невиношування вагітності у жінок після ДРТ визначаються в його імунорегуючих властивостях, що підтверджується нормалізацією клінічного стану, імунологічних та гормональних показників.

Про позитивний вплив запропонованого алгоритму свідчить те, що жодна вагітність в другій клінічній групі не перервалася. У першій клінічній групі вагітність закінчилась самовільним абортів у 5 (28.2%) жінок. Результати подальших спостережень за перебігом вагітності та пологів у жінок обстежених груп і станом новонароджених показали, що усім жінкам, які доносили вагітність, пологорозрішення було виконано шляхом кесарського розтину згідно Клінічних протоколів МОЗ України. В першій клінічній групі дистрес плода визначено у 8 (40%) новонароджених, в другій клінічній групі – у 2 (11.1%).

Таким чином, застосування поліоксидонію в комплексній терапії невиношування вагітності дозволяє покращити ефективність лікування безпліддя методами ДРТ, при цьому не визначено його негативного впливу на стан вагітної та новонародженого.

ВИСНОВКИ: 1. Самовільний аборт є найчастішим ускладненням вагітності у жінок після використання ЕКЗ з ПЕ.

2. Найбільш інформативними діагностичними ознаками загрози самовільного аборту є зниження прогестерон-естрадіолового індексу,

збільшення Т-лімфоцитів (Th 1 типу), посилення активності NK, зменшення кількості В-лімфоцитів, IgG та IgA, підвищення вмісту IL-1, IL-2 та TNF.

3. Використання поліоксидонію в комплексній терапії загрози самовільного абортів як ефективного імунорегулюючого засобу, дозволяє розширити діапазон лікувальних та профілактичних заходів невинювання вагітності після ЕКЗ з ПЕ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Поглиблення вивчення імунологічного стану ва-

гітних та розробка лікувальних заходів в подальшому приведуть до збільшення кількості жінок які доношують вагітність після використання ЕКЗ з ПЕ. Дослідження нових або удосконалення існуючих методів лікування жінок з загрозою самовільного абортів після застосування ДРТ та вивчення патогенетичної дії імуноректорів з метою лікувальних заходів щодо покращення результатів допоміжних репродуктивних технологій.

Література

1. Чайка В.К. Опыт и перспективы проведения государственной программы лечения бесплодия в браке методом оплодотворения in vitro/ В.К.Чайка, И.К.Акимова //Зб. наукових праць НМАПО ім. П.Л.Шупика. Вип. 14., кн. 4. Київ, 2006. – С.83-88.

2. Юзько О.М. Використання допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя/ Юзько О.М., Жилка Н.Я., Юзько Т.А. // Зб.наук.праць Асоц. акуш-гінек. України. – К.:Інтермед. – 2008. – С.464-467.

3. Грищенко В.И. Этиологические и патогенетические аспекты невынашивания беременности. / В.И. Грищенко, Н.А.Щербина // Международный медицинский журнал. – 1997. – №4. – С. 17-20.

4. Beck A. High pregnancy risk and poorer perinatal outcome after IVF/ Beck A., Herrero J., Staf T. // Human Reproduction. – 2001. – Vol. 16, №6, Supplement 1. – P. 140.

5. Голота В.Я. Патогенетична обумовленість пускових механізмів недоношування вагітності./ Голота В.Я., Бенюк В.О., Черненко В. Ю. // Лікарська справа. – 2000. – №7-8. – С. 75-77.

6. Ulug U. Survival rates during the first trimester of multiple gestations achieved by ICSI: a report of 1448 consecutive multiples./ Ulug U., Jozwiak E.A., Mesut A., Berksoy M.M., Bahcesi M. // Human Reproduction. – 2004. – Vol. 19, №2. – P. 360-364.

7. Овсянникова Т.В. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности./ Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилова О.С. // Гинекология. – 2004. – Том 6, №2. – С. 73-76.

8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада – X, 2002. – 304 с.

9. Воронова И.И. Иммуные факторы как причина осложнения протекания беременности/ Воронова И.И., Демина Т.Н. // Зб.наук.праць Асоц. акуш-гінек. України. – К.:Інтермед. – 2010. – С.53-57..

10. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения (обзор литературы)/ Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Высочин Е.В. //Український медичний альманах. – 2007. – Т.10. – №2. – С.195-202.

11. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения/ Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3-№3. – С.41-47.

12. Сімрок В.В. Стан гуморальних факторів природної антиінфекційної резистентності у жінок з рецидивуючим генітальним герпесом та його корекція поліоксидонієм/ Сімрок В.В., Черкасова В.С. // Зб.наук.праць Асоц. акуш-гінек. України. – К.:Інтермед. – 2008. – С.53-56.

УДК 618.177-08:618.11 + 616.432 + 618.19

А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, В.М. Андрєєва, З.В. Близнюк, О.М. Полуянова СТАН ГІПОФІЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ

*Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології», м. Київ*

СТАН ГІПОФІЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ. Обстежено 114 хворих з безплідністю та ДЗМЗ. Всі хворі поділялись на 4 групи: 1 група – жінки з трубно-перитонеальною безплідністю; 2 група – жінки з ендокринною безплідністю;