

УДК 618.39

Талаш В.В.

## ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ НА ПЕРЕБІГ GESTAЦІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

*Робота присвячена дослідженню ультразвукових, морфологічних, мікробіологічних особливостей структури ендометрію, особливостей цитокінового статусу та процесів ліпопероксидації у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Встановлено, що порушення репродуктивної функції у жінок цієї групи обумовлені пригніченням фізіологічної трансформації ендометрію, на тлі хронічного ендометриту, яка проявляється прогестероновою недостатністю та виснаженням детоксикаційних можливостей організму жінок. Комплексне використання прогестерону і антиоксидантних препаратів в профілактиці і терапії звичного невиношування вагітності сприяє поліпшенню імунно-метаболических взаємовідносин в організмі матері і створює сприятливі умови для розвитку вагітності.*

Ключові слова: вагітність, звичний викидень, ендометрій, прогестерон, антиоксидантні препарати.

### Вступ

Проблема звичної втрати вагітності на сьогоднішній день не втрачає своєї актуальності. Частота самовільного викидня становить від 15 до 20% і не має тенденції до зниження. Близько 50% всіх викиднів відбуваються в I триместрі вагітності [1,2]. У сучасних умовах серед чинників ризику, що обумовлюють високий рівень перинатальної захворюваності та смертності, зростає роль ендокринної патології, гіперандрогенії (ГА) різного генезу. Результати численних досліджень свідчать про те, що гіперандрогенія є чинником ризику в розвитку акушерської патології, в тому числі і плацентарної недостатності [2,3,4]. Вагітність настає, в основному, при стертих «некласичних», «пізнього початку» формах гіперандрогенії, а також при її змішаних формах. Серед хворих з ГА ця група жінок є найбільш численною і становить до 60% [2]. Особливе місце в структурі невиношування вагітності займає вагітність, що не розвивається, яка обумовлює до 20% всіх репродуктивних втрат [2,4]. Мимовільний викидень може бути наслідком одночасної або послідовної дії не одного, а декількох факторів, при цьому одні з них будуть провокуючими, а інші – завершальними процес відторгнення плідного яйця.

Встановлено, що у пацієнток з невиношуванням вагітності часто виявляють недостатність лютеїнової фази, яка обумовлена низьким вмістом прогестерону, що опосередковано через Т-лімфоцити інгібує реакцію відторгнення ембріона [2,3]. При фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, переважають цитокіни, що визначають розвиток імунної відповіді по Th2-опосередкованому шляху, блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяють інвазії трофобласта, а значить і розвитку вагітності [4,5]. При низькому вмісті прогестерону відбувається зміщення імунної рівноваги реагування в бік переважання продукції цитокінів Th1-типу, які володіють прямим ембріотоксичним ефектом, обмежуючи інвазію трофобласта, локально активують протромбіназу, призводячи до порушення процесів гестації [2,7]. На всесвітньому конгресі акушерів - гінекологів (FIGO, 2006) було відзна-

чено, що всі без винятку вагітності, які не розвиваються, пов'язані з хронічним ендометритом. У зв'язку з цим, особливого значення набуває прегравідарна підготовка жінок зі звичними мимовільними абортами в анамнезі. Одним з факторів виникнення імунних порушень при вагітності у цього контингенту жінок може бути окислювальний стрес, деструктивний ефект якого представляє собою важливий фактор розвитку запальних і аутоімунних процесів в організмі [1,3]. Для захисту від цитотоксичної дії окисного стресу в організмі існує система антиоксидантів, які знижують концентрацію вільних радикалів або інгібують окислювальні реакції з їх участю. При цьому ступінь тяжкості патологічного процесу пов'язаний з вираженістю дисбалансу у співвідношенні про і антиоксидантів. Таким чином, вивчення впливу окислювального стресу при невиношуванні вагітності та можливість корекції його деструктивного потенціалу за допомогою антиоксидантів є важливим науковим завданням [6,7].

### Мета дослідження

Вивчити вплив застосування високоселективного прогестерону - дідрогестерону і озонотерапії на вміст інтерлейкінів 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) і 4 (ІЛ-4), а також інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в крові жінок зі звичним невиношуванням вагітності.

### Матеріали і методи

Проведено обстеження 286 жінок зі звичним невиношуванням вагітності на етапі прегравідарної підготовки. Клінічний діагноз звичного невиношування вагітності ставився за наявності 2 і більше викиднів в анамнезі. Найбільш частими патологіями нижнього відділу статевого тракту, встановленими у цих пацієнток, були: ерозії шийки матки (48,2 %); підгострі ендометрити (24%); хронічні ендометрити (9,7%); цистити (3,6%); хронічні пієлонефрити (14,5%). Хронічний запальний процес в порожнині матки діагностували при ультразвуковому дослідженні на підставі ехографічних критеріїв хронічного ендометриту за В.Н.Демідовим (1993), а також при морфологічному та мікробіологічному вивченні

ендометрію отриманого при пайпель-біопсії. Процедура аспірат-біопсії ендометрію виконувалась амбулаторно, в першу фазу менструального циклу, за допомогою мініатюрного приладу «Пайпель» (Pipelle de Cornier) і не вимагала додаткового знеболення. При цьому, персистенція хронічного запального процесу встановлена у 194 (67,8%) аспіратах. Інфекційний фактор був представлений *E. Coli* у 64 (22,4%) і *E. Fecalis* 134 випадках (46,8%), поєднання - у 35 (12,3%). У 33 пацієнок росту бактеріальної флори не виявлено. У 146 (51,04%) жінок виявлено порушення проліферативних процесів ендометрію, у 43 (15,03%) - мікрополіпи, у 73 (25,5%) - ендометрій в різній фазі дозрівання. Лімфолейкоцитарна інфільтрація відзначалася у 183 (63,98%) пацієнок, некротизовані тканини - у 11 (3,8 %), плазматичні клітини і «лімфоїдні фолікули» в базальному і, чи функціональному шарах, вогнищевий фіброз стромы, склероз стінок спіральних артерій відзначений у 156 (54,5%) жінок.

Співставлення ультразвукових висновків і гістологічного дослідження аспіратів дозволило виявити недостатність УЗ- діагностичних можливостей хронічного ендометриту у 64 хворих (22,4%). Основними розбіжностями при розпізнаванні хронічного ендометриту під час ультразвукового обстеження були трактування запального процесу в слизовій матці як осередкової гіперплазії, або поліпу ендометрію, причому на тлі залишків плацентарної тканини - розбіжність відзначалася практично в два рази частіше. Таким чином, частота гістологічної верифікації хронічного запалення ендометрію перевершувала ультразвукову. Тривала персистенція залишків хоріально-плацентарної тканини в ендометрії приводила до формування порушень менструального циклу, дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-надниркової осі у цього контингенту жінок, що вимагало додаткової корекції на прегравідарному етапі.

Після проведення комплексної прегравідарної підготовки вагітність настала у 189 жінок з верифікованим хронічним ендометритом. У 147 пацієнок у терміні гестації до 12 тижнів, відзначалася клініка загрози переривання вагітності. Залежно від лікувального підходу пацієнтки зі звичним невиношуванням були розділені на дві групи. У першу входили 72 жінки, яким був призначений дідрогестерон в дозі 40 мг на добу протягом 14 днів і озонотерапія. Озонотерапію проводили шляхом внутрішньовенних крапельних інфузій озонowanego фізіологічного розчину з концентрацією в ній озону 400 мкг/л, який вводили крапельно в ліктьову вену зі швидкістю 8-10 мл/хв, чому відповідала тривалість процедури 40-50 хв. Процедуру проводили через день, №5.

У другу групу були включені 75 пацієнок, які спільно з дідрогестероном приймали *per os* D,L  $\alpha$  - токоферолу ацетат в дозі 300мг на добу впродовж 14 днів. Порівнювані групи були спів-

ставимі за віком пацієнок та етіологією невиношування вагітності.

Групу контролю склали 70 жінок з нормальним репродуктивним анамнезом і фізіологічною вагітністю.

Аналіз вмісту прогестерону в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем "Lipocheck" (BIO-Rad, США), активність переокисного окислення ліпідів (ПОЛ) - спектрометричним методом за вмістом малонового діальдегіда (МЛА) в крові. Визначення концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 в сироватці крові виконували методом ІФА на тест-системах ТОВ «Цитокін» (Санкт-Петербург) за інструкцією виробника.

Клініко-статистичний аналіз патоморфологічного, мікробіологічного, ультразвукового дослідження та статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм Statistica v.6.0. і програми Microsoft Office Excel 2003.

### **Результати та обговорення**

Вміст прогестерону в сироватці крові у пацієнок з невиношуванням вагітності був значно нижчим (у 1,47 рази,  $p < 0,05$ ), ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що свідчить про наявність прогестеронової недостатності у пацієнок із звичним невиношуванням вагітності. Це відбивалося на достовірному (в 3,8 рази) підвищенні рівня ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові пацієнок зі звичним невиношуванням в порівнянні з групою контролю ( $243,6 \pm 21,5$  пг/мл проти  $63,6 \pm 9,34$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Аналіз вмісту ІЛ-4 у пацієнок зі звичним невиношуванням показав достовірне перевищення (у 2,76 рази), порівняно із здоровими вагітними ( $166,2 \pm 16,23$  пг/мл проти  $60,3 \pm 5,38$ ,  $p < 0,01$ ). Вміст МЛА продемонстрував виражене збільшення цього показника у пацієнок зі звичним невиношуванням (в 1,6 рази) в порівнянні з групою контролю (МЛА нмоль/мл  $4,81 \pm 0,1$  проти  $2,98 \pm 0,08$ ). Таким чином, отримані результати можна розцінювати як активацію механізмів, спрямованих на зниження протизапальної активності та посилення синтезу блокуючих антитіл.

Подальші дослідження продемонстрували, що у пацієнок, яким був призначений дідрогестерон в дозі 40 мг на добу протягом 14 днів і озонотерапія (перша група), на тлі вірогідного підвищення концентрації прогестерону в крові з  $105,3 \pm 3,32$  до  $146,7 \pm 2,12$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) відбувається достовірне зниження рівнів ІЛ-1 $\beta$  в 1,42 і МЛА в 1,25 рази, а також достовірне підвищення концентрації ІЛ-4 в 1,17 рази ( $p < 0,05$ ). У той же час у другій групі при значному зростанні вмісту прогестерону в крові з  $98,5 \pm 3,41$  до  $140,7 \pm 1,62$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), відбувається зниження в 1,2 рази рівня ІЛ-1 $\beta$  в крові ( $p < 0,05$ ). Обговорюючи отримані результати, слід відмітити, що зв'язуючою ланкою імунної та ендокринної систем на ранніх етапах гестації є прогестерон-індукуючий бло-

куючий фактор PFIB, захисний вплив якого полягає в зниженні активності природніх кілерів і лімфокинативованих клітин, індукції синтезу регуляторних цитокінів, що пригнічують процеси відторгнення ембріона і забезпечують нормальну інвазію трофобласта. Дідрогестерон надає гестагенний та імуномодулюючий ефекти, аналогічні ендogenous прогестерону, що сприяє пролонгації вагітності [2,3]. Токоферол є основними мембранними антиоксидантами, що стабілізують клітинні структури та створюють оптимальні умови функціонування мембранних рецепторів, ферментів і т.д.,  $\alpha$ -токоферол впливає на активність В-лімфоцитів, макрофагів [7,8], а також рівень ІЛ-1 $\beta$  та інших цитокінів. Озонотерапія надає виражений вплив на метаболічні процеси в організмі через озоноліз органічних субстратів (амінокислот, жирних кислот і вуглеводів). При проведенні озонотерапії активація ферментативної ланки антиоксидантної захисту стимулює діяльність мітосомальної системи печінки і підвищує її детоксикаційну функцію [6,7].

### Висновки

Узагальнюючи отримані результати, варто відзначити, що в патогенезі звичного невиношування вагітності значну роль відіграють імунно-ендокринні і метаболічні порушення та їх взаємозв'язок. Формування прогестеронової недостатності пов'язане з порушенням імунних взаємовідносин і посиленням прояву окисного стресу в організмі вагітної, що в свою чергу веде до ускладнення гестаційного процесу.

### Реферат

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИИ.

Талаш В.В.

Ключевые слова: беременность, привычный выкидыш, эндометрий, прогестерон, антиоксидантные препараты.

Работа посвящена исследованию ультразвуковых, морфологических, микробиологических особенностей структуры эндометрия, особенностей цитокинового статуса и процессов липопероксидации у женщин с привычным невынашиванием беременности. Установлено, что нарушения репродуктивной функции у женщин этой группы обусловлены угнетением физиологической трансформации эндометрия, на фоне хронического эндометрита, которая проявляется прогестероновою недостаточностью и истощением детоксикационных возможностей организма женщин. Комплексное использование прогестерона и антиоксидантных препаратов в профилактике и терапии привычного невынашивания беременности способствует улучшению иммунно-метаболических взаимоотношений в организме матери и создает благоприятные условия для развития беременности.

### Summary

PRACTICAL ASPECTS OF PREGRAVIDAL PREPARATION OF WOMEN WITH HABITUAL NONCARRYING OF PREGNANCY ON GESTATION COURSE

Talash V.V.

Keywords: pregnancy, habitual miscarriage, endometrium, progesterone, antioxidants.

This research paper is devoted to studying ultrasonic, morphological, microbiological features of the endometrium structure, the peculiarities of cytokine status and lipid peroxidation in women with habitual miscarriage. It has been found out the reproductive dysfunction among women of this group are mainly due to suppression of physiological transformation of the endometrium against the background of chronic endometritis, which manifests itself by progesterone deficiency and depletion of the body's detoxification capabilities of women. The integrated use of progesterone and antioxidants in the prevention and treatment of habitual miscarriage improves immune and metabolic correlation in the maternal body and creates favorable conditions for the development of pregnancy.

Комплексне використання дідрогестерону і антиоксидантних препаратів в профілактиці і терапії звичного невиношування вагітності сприяє поліпшенню імунно-метаболических взаємовідносин в організмі матері і створює сприятливі умови для розвитку вагітності.

Використання медичного озону в комплексному лікуванні загрози невиношування вагітності має більш виражений позитивний вплив на процеси ПОЛ і антиоксидантну систему захисту у хворих, що дозволяє уникати застосування цілого ряду препаратів, які традиційно використовуються при загрозовому викидні.

### Література

1. Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамьян Л.В. и др. Руководство по охране репродуктивного здоровья. – М.: 2001. – 568 с.
2. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности // Гинекология. 2002. – С. 16-17.
3. Сафронов И.Д., Кулешов В.М., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Трунов А.Н. Влияние прогестеронов и токоферола на содержание цитокинов в крови при невынашивании беременности ранних сроков / И.Д. Сафронов, В.М. Кулешов, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, А.Н. Трунов // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №5. – С. 132-136.
4. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронообусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова // Рус. мед. журн. – 2004. – (13). – С. 25-28.
5. Тихомиров А.Л. Прогестерон-дефицитные нозологии и их коррекция. – М.: Изд-во Слово, 2009. – 15 с.
6. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions / M. Makhseed, R. Raghupathy, F. Azizieh [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – (10). – С.2219-2226.
7. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты / [Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.]. – М.: Изд-во Слово, 2006. – 556 с.
8. Yagi Y., Matsuda M., Yagi K. Formation of lipoperoxidein isolated sciatic nerve by chionoferm-ferricchelate / Y. Yagi, M. Matsuda, K. Yagi // Experientia. – 1976. – 32. (7). – С. 905-910.