

Яцишин Н.Г.

Профілактика недоношування у жінок з гормональною дисфункцією яєчників в анамнезіПрикарпатський центр репродукції людини,
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Резюме. Дослідження показали, що жінки з лікованим непліддям в анамнезі, зумовленим гормональною дисфункцією яєчників, складають групу високого ризику по розвитку плацентарної недостатності. Це приводить до зростання відсотку недоношування, а недостатня ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів диктує необхідність їх корекції.

Метою роботи було зниження частоти недоношування у жінок з лікованим непліддям ендокринного генезу в анамнезі на підставі вивчення клініко-ендокринологічних особливостей та цитокінового профілю організму таких вагітних, а також розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи. Проведено клініко-статистичний аналіз щодо вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів та основних чинників недоношування у 120 жінок з різними варіантами ендокринного непліддя.

Результати. За даними моно-та багатокомпонентного аналізу нами встановлено наступні чинники ризику недоношування у вагітних з лікованим непліддям ендокринного генезу: перенесені дитячі інфекції, перенесена гінекологічна патологія, захворювання органів гепатобілярної системи, ожиріння та ендокринні захворювання, інфекційні, дизбіотичні захворювання статевих шляхів та вагінози. У хворих відзначено наростання більше, ніж удвічі, титру ІЛ-1 β та TNF- α та зниження ІЛ-4. Поєднане застосування кверцетину та тіотриазоліну найбільш ефективно сприяло нормалізації рівнів плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону та пролактину, показників цитокінового профілю, зменшення частоти недоношування.

Ключові слова: непліддя, недоношування вагітності, цитокіни, тіотриазолін, кверцетин.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Умови сьогодення не ставлять під сумнів, що така важлива медико-соціальна проблема як недоношування вагітності та її вплив на демографічні показники в Україні потребує постійної уваги медиків, соціологів та економістів [1-3]. Нейроендокринні порушення, довготривале гормональне лікування, яке доволі часто ініціює та поглиблює метаболічні зміни в організмі вагітних уже на прегравідарному етапі, призводять до розвитку хронічної плацентарної недостатності, що відображається станом напруженої гормональної функції плаценти, зниженням плацентарного кровотоку і, в свою чергу, в третини вагітних ініціює розвиток утробної гіпоксії та гітрофії плоду. Функціональна неплідність, зумовлена порушенням овуляції або гормональною дисфункцією яєчників, складає від 30 % до 50 % всіх випадків жіночої неплідності [3].

У сучасній літературі є нечисленні та суперечливі повідомлення про особливості перебігу та наслідки вагітності, яка наступила на тлі лікованої гормональної дисфункції яєчників. Відсутність єдиної точки зору можна пояснити різноманітністю порушень репродуктивної функції, які об'єднуються терміном "ановуляція", неоднорідністю досліджуваних груп та груп контролю, а також не завжди достатньою кількістю обстежених жінок. Не вдається простежити чітку залежність особливостей перебігу вагітності та гестаційних наслідків від типу гормональної дисфункції, від виду та тривалості лікування непліддя. Дискусійним залишається питання про об'єм терапії, спрямованої на збереження вагітності та корекції преморбідних метаболічних порушень, зумовлених порушенням гормональним фоном. Також неоднозначною є думка авторів про вплив порушень метаболічного та імунного гомеостазу, які передували вагітності у жінок з ендокринною неплідністю, на стан новонароджених та подальший їх розвиток.

Все викладене диктує необхідність подальшого вивчення особливостей перебігу вагітностей та пологів у жінок з лікованим непліддям ендокринного генезу в анамнезі для прогнозування оптимальної тактики ведення вагітності, профі-

лактики розвитку плацентарної недостатності та недоношування та поліпшення гестаційних наслідків.

Метою роботи було зниження частоти недоношування у жінок з лікованим непліддям ендокринного генезу в анамнезі на підставі вивчення клініко-ендокринологічних особливостей та цитокінового профілю організму таких вагітних, а також розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріал і методи дослідження

Проведено клініко-статистичний аналіз щодо вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів та основних чинників недоношування у 120 жінок з різними варіантами ендокринного непліддя. У обстеженої групи жінок гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція була діагностована у 11,3 %, гіпоталамо-гіпофізарна недостатність у 9,4 %, найчастішою патологією серед обстежених був синдром полікістозних яєчників – 60,0 %, яєчникова недостатність, або гіпергонадотропна аменорея зустрічалася у 19,4 % випадків.

60 вагітних склали групу порівняння - у них лікування недоношування проводилося згідно із загальноприйнятими принципами, у 60 жінок (основна група) застосовано лікувально-профілактичний комплекс із включенням тіотриазоліну та кверцетину. Контрольну групу склали 40 першородячих жінок без акушерської та соматичної патології. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс використано у 8-10, 16-20 та 28-32 тижні вагітності.

До комплексу проведених досліджень було включено клінічні, лабораторні, функціональні, ендокринологічні та імунологічні методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Всього було проаналізовано 30 чинників та 7 їх поєднань. Сумарний вплив чинників склав 14,7 %. За даними моно-та багатокомпонентного аналізу нами встановлено наступні чинники ризику недоношування у вагітних з лікованим непліддям ендокринного генезу.

Аналіз вікового складу жінок показав, що частіше переривання вагітності відбувалося у віці 28-30 і більше років, що пояснюється довготривалою нейроендокринною неплідністю та більш вираженим ступенем метаболічних змін. Певне значення відіграє і приєднання супутньої соматичної та генітальної патології, збільшення ризику хромосомних порушень.

Достовірним чинником ризику невиношування вагітності, особливо в першому триместрі, є перенесені дитячі інфекції (відсоток впливу склав 5,1%). Мало значення перенесені дитячі інфекції, особливо в період статевого дозрівання, що несприятливо впливало на гіпоталамо-гіпофізарну систему та створювало передумови для порушення центральної регуляції діяльності органів внутрішньої секреції та адаптаційних властивостей організму.

Захворювання органів гепатобілярної системи, ожиріння та ендокринні захворювання є достовірними чинниками ризику невиношування як в першому, так і в другому триместрі, що пояснюється розладом обміну речовин, порушенням процесів всмоктування білків, вуглеводів, мікроелементів та посилення функціональних порушень гепатоцитів з поглибленням білкового дефіциту та дискоординацією окисно-антиоксидатного гомеостазу.

Перенесена та супутня гінекологічна патологія має, за нашими даними, достовірний вплив на невиношування вагітності. Таку патологію відзначено у 36 % жінок основної та 5 % жінок контрольної групи.

Інфекційні, дизбіотичні захворювання статевих шляхів та вагінози за даними моно- та багатокомпонентного аналізу є достовірним чинником ризику невиношування вагітності

з відсотком впливу 1,89 %. Інфекція, по-перше, за рахунок токсичної дії справляє негативний вплив на стероїдогенез в яєчниках, що призводить до зниження гормональної функції, зокрема синтезу прогестерону, а, по-друге, проникаючи висхідними шляхами до порожнини матки, стає причиною ендометриту, що значно погіршує умови для розвитку вагітності, а також може уразити плідне яйце, сприяючи його загибелі та викидню.

Слід відзначити, що ризик розвитку недоношування знаходився в прямій залежності і від виду ендокринного непліддя. Так, переривання вагітності в першому триместрі з відсотком впливу 6,9 % відзначено при яєчниковій та гіпоталамо-гіпофізарній недостатності. Тоді як при полікістозній дегенерації яйників та гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції ризик переривання вагітності як в першому, так і в другому триместрі відзначено в однаковій мірі (з відсотком впливу 78,9 % та 8,2 % відповідно).

Під час гестаційного процесу в таких умовах імунна система, яка еволюційно детермінована для розпізнавання та елімінації чужорідних антигенів, імовірно є причиною неадекватної відповіді організму матері на розвиток вагітності, та спричинює її переривання.

Зокрема, відзначене наростання більше, ніж удвічі, титру ІЛ-1 β при недоношуванні на тлі непліддя ендокринного генезу в анамнезі можна розцінити як прояв дискоординації роботи макрофагальної ланки за умови стійкого дефіциту Т-хелперних клітин. Не можна виключати, що, очевидно, дані зміни спровоковані виснаженням реактивності під впливом тривалого антигенного навантаження. У цьому твердженні цікавими є відомі літературні дані, які вказують на підвищення рівня ІЛ-1 β при загрози переривання вагітності в умовах відсутності інфекційної проблеми чи іншого генезу агресії і розцінюють дану ситуацію як один з ключових моментів патогенезу патології [4]. Встановлені у процесі обстеження вагітних з недоношуванням вищі в порівнянні з контрольною групою значення TNF- α очевидно, опосередковано через ІЛ-1 β , активують проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброзу оутворенню, а також підвищують адгезивну здатність лімфоцитів у відношенні до ендотелію судин і реактивують фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, створюючи підстави для посилення інволютивно дистрофічних змін плацентарного комплексу та порушення процесів гестації.

Наслідуючи принципи етапності лікування, очевидно стає необхідність підключення патогенетичної терапії. Оскільки провідний вплив при недоношуванні вагітності належить патоімунологічним механізмам та порушенню метаболічних процесів як фетоплацентарного комплексу та організму матері в цілому, наш погляд привернули препарати природного походження з імуномодуючим, антиоксидантними властивостями – кверцетин та гепатопротекторний середник – тіотриазолін.

При дослідженні впливу базової терапії на інтерлейкінний профіль у жінок із недоношуванням на тлі фонового ендокринного дисбалансу відзначили наближення до значень контрольної групи вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF α в сироватці крові, проте рівні даних трансмітерів продовжували залишатися у кілька разів вищими, а стосовно ІЛ-4 – нижчим від рівнів аналогічних показників у практично здорових вагітних. У цілому наведені результати дослідження співпадають з тенденціями при лікуванні, отриманими іншими дослідниками, і свідчать про недостатню лікувальну ефективність традиційної базової терапії жінок із недоношуванням вагітності на тлі лікованого непліддя ендокринного генезу, що спонукало посилити її шляхом застосування препаратів тіотриазолін та кверцетин.

Наші результати підтверджують дані про те, що тіотриазолін, особливо в поєднанні з кверцетином, має виражений протизапальний та мембраностабілізуючий ефект, що реалізується через усунення продуктів пероксидації, за-

хист ліпідного шару біологічних мембран від пошкодження та активацію ферментів антиоксидантного захисту організму. Тіотриазолін в наших дослідженнях проявив також виражений гепатопротекторний та імуномодуючий ефект: посилив білковосинтезуючу здатність печінки, нормалізував показники цитокинового профілю.

Тобто, на нашу думку, для тіотриазоліну є підтвердженою дія на різноманітні патогенетичні ланки недоношування вагітності на тлі лікованого непліддя ендокринного генезу в анамнезі.

Модифікація комплексу базової терапії шляхом додаткового призначення тіотриазоліну та кверцетину у жінок основної групи призвела до прискорення появи більш вираженого клінічного ефекту та якісно-позитивної динаміки серед певних імунологічних та біохімічних показників, сприяла більш стрімкому регресу клінічної симптоматики. У середньому клінічна картина нормалізувалася на (2,16 \pm 0,14) дні швидше, ніж при базовій терапії (p<0,05). Тільки такі симптоми, як посилення слизових виділень зі статевих органів та відчуття важкості в нижніх відділах живота, пролонгувалися до 4-5 доби.

Слід вказати, що поєднане застосування вказаних препаратів найбільш ефективно сприяло нормалізації рівнів плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону та пролактину, зменшуючи таким чином прояв плацентарної недостатності, утробної гіпоксії плоду, та нормалізувало показники гормональної ланки імунної відповіді.

Згідно з отриманими нами результатами на фоні загальноприйнятого ведення вагітності в першому триместрі ми не спостерігали достовірних відмінностей з боку всіх показників ендокринного профілю (p>0,05). В подальшому в другому триместрі спостерігалося достовірне збільшення вмісту хоріонічного гонадотропіну на фоні зниження рівня плацентарного лактогену до 69,8 \pm 5,6 нмоль/л (p<0,05), прогестерону до 362,6 \pm 17,8 нмоль/л (p<0,05) та естріолу до 50,6 \pm 3,8 нмоль/л (p<0,05). Достовірна відмінність показників ендокринного статусу в основній групі полягала у зростанні рівня естріолу (до 10,2 \pm 1,2 нмоль/л, p<0,05) та прогестерону (до 186,3 \pm 14,6 нмоль/л, p<0,05) уже в ранніх термінах вагітності.

Про принципову правильність та ефективність включення в комплекс лікування жінок із невиношуванням вагітності на тлі лікованого непліддя ендокринного генезу вказаних препаратів свідчить і той факт, що серед обстежених жінок основної групи, які отримували в комплексі запропоновані середники на момент поступлення в клініку та в подальшому в критичні терміни як профілактичне лікування, передчасними пологами завершилася вагітність у 8% жінок, що утричі менше, ніж у групі порівняння. Також використання запропонованих нами лікарських середників дозволило зменшити розвиток таких ускладнень вагітності, як хронічна плацентарна недостатність у 3 рази, передчасне відходження навколоплідних вод удвічі, пізніх гестозів та багатоводдя утричі та народження маловагових дітей у 2,8 рази, порівняно з контрольною групою. Безумовно обтяжений преморбідний фон та високий відсоток дисфункції плаценти у даній категорії жінок не дозволяє повністю запобігти розвитку та прогресуванню ведучих акушерських ускладнень, однак їх зниження більше як удвічі залишається позитивним моментом та свідченням достатньої ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Такий ефект при лікуванні пацієнток основної групи ми пояснюємо потенціюванням дії тіотриазоліну та кверцетину як між собою, так і з медикаментозними середниками базової терапії (особливо гормональними препаратами), яка ґрунтується на імуномодуючій, антиоксидантній, мембраностабілізуючій та гепатопротекторній властивостях застосованих нами засобів.

Висновки

Таким чином, жінки з лікованим непліддям ендокринного генезу в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку плацентарної недостатності та невиношування вагітності. Результати проведених досліджень дозволяють припустити, що акушерські та перинатальні ускладнення у даній категорії вагітних можуть бути зумовлені порушенням гомеостазу імунних взаємовідношень між материнським і плодовим організмом на тлі фонові нейроендокринної дисфункції.

Широковживана комплексна традиційна терапія недоношування вагітності на тлі лікованого непліддя ендокринного генезу виявилася недостатньо адекватною, особливо стосовно імунопатогенетичних та біохімічних механізмів патології, що зумовило необхідність пошуку та розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних програм, застосування яких дозволили пролонгувати вагітність та покращити результати розродження у жінок групи високого ризику.

Перспективним є подальше вивчення можливості призначення препаратів з антиоксидантними та гепатопротекторними властивостями для комплексної терапії недоношування вагітності у жінок з гормональною дисфункцією в анамнезі.

Література

1. Запорожан В.М. Зв'язок низького рівня відповіді на стимуляцію овуляції у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників із функціональним генетичним поліморфізмом / В.М. Запорожан, О.М. Борис // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – Том 16, № 3. – С. 25-30.
2. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия / Грищенко В.И., Грищенко Н.Г., Загребельная И.В. [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №1 (28). – С.5-12.
3. Геряк С.М. Корекція метаболічних порушень у хворих з ановуляторним синдромом / Геряк С.М., Петренко Н.В., Багній Н.І. [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 153-155.
4. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 368 с.

Яцишин Н.Г.

Профилактика недонашивания у женщин с гормональной дисфункцией яичников в анамнезе

Прикарпатский центр репродукции человека,

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. Исследования показали, что женщины с леченным бесплодием в анамнезе, обусловленным гормональной дисфункцией яичников, составляют группу высокого риска по развитию плацентарной недостаточности. Это приводит к росту процента недонашивания, а недостаточная эффективность общепринятых лечебно-профилактических мероприятий диктует необходимость их коррекции.

Целью работы было снижение частоты недонашивания у

женщин с леченным бесплодием эндокринного генеза в анамнезе на основании изучения клинико-эндокринологических особенностей и цитокинового профиля организма таких беременных, а также разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено клинико-статистический анализ по изучению особенностей течения беременности и родов и основных факторов недонашивания в 120 женщин с различными вариантами эндокринного бесплодия.

Результаты. По данным моно- и многокомпонентного анализа нами установлены следующие факторы риска недонашивания у беременных с леченным бесплодием эндокринного генеза: перенесенные детские инфекции, перенесена гинекологическая патология, заболевания органов пищеварительной системы, ожирение и эндокринные заболевания, инфекционные, дизбиотические заболевания половых путей и вагинозы. У больных отмечено нарастание более чем вдвое, титра IL-1b и TNF-a и снижение IL-4. Сочетанное применение кверцетина и тиотриазолина наиболее эффективно способствовало нормализации уровней плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона и пролактина, показателей цитокинового профиля, уменьшение частоты недонашивания.

Ключевые слова: бесплодие, недонашивание беременности, цитокины, тиотриазолин, кверцетин.

N.G. Yatsyshyn

Prevention of Miscarriage in Women with Hormonal Ovarian Dysfunction in Anamnesis

Przypatavia Center for Human Reproduction

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. Studies have shown that women with a history of treated infertility caused by ovarian hormonal dysfunction are high-risk for placental insufficiency. This leads to an increase in the percentage of miscarriage and lack of effectiveness of conventional treatment and prevention necessitates their correction.

The objective of the research was to reduce the frequency of premature births in women with treated infertility of endocrine genesis in the history basing on the study of clinical and endocrinological features and cytokine profile of such pregnant women and the development of complex therapeutic and preventive measures.

Materials and methods. There was conducted a clinical and statistical analysis to study the peculiarities of pregnancy and childbirth, and the main factors causing miscarriage in 120 women with different types of endocrine infertility.

Results. According to a mono- and multicomponent analysis we found the following risk factors for premature births in pregnant women with treated infertility of endocrine genesis: suffered childhood infections, suffered gynecological pathologies, diseases of the hepatobiliary system, obesity and endocrine diseases, infectious diseases, dysbiosis of genital tract and vaginosis. In patients IL-1b and TNF-a titer increase to more than twice and IL-4 reduction were found. A combined use of *Quercetin* and *Thiotriazolium* in the most effective manner promoted the normalization of placental lactogen, estriol, progesterone and prolactin levels, cytokine profile indicators, and decrease in the frequency of premature births.

Keywords: infertility, incomplete pregnancy, cytokines, *Thiotriazolium*, *Quercetin*.

Надійшла 16.02.2015 року.