

Л.М. Семенюк, М.Є. Яроцький, Т.І. Дашук

## РАННЯ ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

### ВСТУП

Регуляція народжуваності й охорона здоров'я матері та дитини є одними з пріоритетних завдань сучасної медицини. У структурі репродуктивних втрат звичне невиношування вагітності складає близько 25%. Частота переривання вагітності у I триместрі становить 50-70%, у II – 18-20%, у III – 7-30%. Кількість повторних втрат вагітності після першого переривання складає 13-17%, після другого – 36-45% [1-3]. Частота невиношування вагітності у жінок із гіперандрогенією складає 21-48% [6, 8]. Із кожним наступним перериванням вагітності на тлі гіперандрогенії ступінь гормональних порушень стає тяжчим, і в 25-30% випадків до невиношування вагітності додається вторинна неплідність [4-6].

Одним із провідних чинників патологічного перебігу вагітності є широко розповсюджені інфекційно-запальні захворювання органів малого таза у жінок репродуктивного віку. Інфекційний чинник у патогенезі передчасного переривання вагітності на тлі гіперандрогенії заслуговує на особливу увагу через наявність функціональної істміко-цервікальної недостатності у третини пацієнток із домінуванням андрогенів, що провокує висхідне інфікування вагінальною флорою цервікального каналу та порожнини матки [8-10].

Тривалий час вагінальній мікрофлорі не надавали великого значення, але наразі немає сумніву, що серед мікроорганізмів, які потрапляють у матку з нижче розташованих відділів репродуктивного тракту, переважає умовно патогенна мікрофлора, а дисбаланс вагінального середовища розглядається як основна причина ускладнення гестаційного процесу та внутрішньоутробного інфікування плода [6, 8]. Найбільш розповсюдженим порушенням вагінальної мікрофлори є дисбіоз, частота якого серед вагітних складає 10-20%, і характеризується він вираженим зниженням кількості нормальної мік-

рофлори та переважанням змішаної, яка складається з анаеробних умовно патогенних бактерій. Та все ж розглядати дисбіотичні зміни як чинник внутрішньоутробного інфікування лише на рівні вагіни неможливо, адже слід приймати до уваги тісний взаємозв'язок вагінального та кишкового біоценозів [4].

Бактерії кишечника синтезують для організму велику кількість мікронутрієнтів, серед яких вітаміни, жирні кислоти, амінокислоти, біогенні аміни, пептиди тощо, які відіграють важливу роль у метаболізмі статевих гормонів (естрогенів, прогестерону, андрогенів), викликаючи їх декон'югацію, ароматизацію, епімеризацію, відновлення кето- та гідроксигруп. В умовах дисбіозу процеси метаболізму та інактивації порушуються, що призводить до гормонального дисбалансу і, як наслідок, до виникнення ускладнень перебігу вагітності [4, 10].

Кишкова флора підвищує активність імунної системи за рахунок стимуляції фагоцитозу, продукції секреторного імуноглобуліну А, інтерферонів, цитокінів різних класів, бере безпосередню участь у детоксикаційних процесах [4]. Зменшення кількості лакто- та біфідобактерій обумовлює зниження активності як місцевого, так і системного імунітету. Це пов'язано зі зниженням продукції секреторного імуноглобуліну А та розмноженням грибків, які пригнічують активність імунітету, в тому числі і завдяки здатності розщеплювати імуноглобулін А на поверхні слизових [4, 8].

Останнім часом дедалі більшу увагу в акушерській практиці приділяють грибковій інфекції. Відомо, що *Candida spp.* є компонентом симбіотичної для людини мікрофлори. У нормі основним місцем локалізації *Candida* в організмі є кишечник, але частка грибків у ньому дуже мала. Зростання колоній дріжджових грибів контролюється різними чинниками, зокрема складом кишкового біотопу, функціонуванням ендокринної системи, роботою різних ланок імунної

системи. На тлі вагітності відбуваються значні зміни гормонального балансу, накопичення глікогену в епітеліальних клітинах через імуносупресорну дію високого рівня прогестерону та присутності у сироватці крові чинника імуносупресії, зв'язаного з глобулінами. У результаті створюються умови для надмірного росту та реалізації патогенних властивостей умовно патогенного компонента мікрофлори кишечника – грибів роду *Candida*, виникає так званий кандидозний дисбіоз. Первинно кандидоз локалізується у шлунково-кишковому тракті, а потім розповсюджується на інші ділянки, зокрема на слизові оболонки геніталій [4, 6, 8].

Метою даного дослідження була розробка підходів до нормалізації мікробіологічного складу кишкового та вагінального біоценозів під час прегравідарної підготовки жінок із гіперандрогенією та репродуктивними втратами в анамнезі. Рання прегравідарна підготовка покликана активувати системи детоксикації організму жінки по закінченні невдалого гравідарного періоду.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 150 жінок із домінуванням андрогенів і репродуктивними втратами в анамнезі (вік – від 20 до 40 років) протягом 2011-2013 років на базі відділу ендокринної гінекології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та гінекологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №18. Обстеження включало оцінку монограми, морфологічного статусу (гірсудне число за шкалою Феримана-Голвея), гормональні дослідження (тестостерон, 17-ОП, ДГЕА-С, пролактин, прогестерон, естрадіол), УЗД органів малого таза. Для оцінки кількісного та якісного складу вагінального та кишкового біотопів використовували мікроскопію урогенітальних мазків із забарвленням за Грамом, бактеріальні посіви вагінальних виділень і фекалій на середовищі Сабуро та Ендо, кров'яному агарі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток складав  $25,4 \pm 1,2$  року, вік менархе –  $14,6 \pm 0,5$  року. Порушення менструальної функції за типом олігоменореї відзначено у 26,4% випадків. Середня кількість вагітностей на кожну жінку склала 2,3 (всього 345). Пологами завершилися 240 вагітностей

(69,5%), причому передчасними – 130. Оцінка морфотипу продемонструвала переважання пацієнток із гіпостенічною будовою тіла над нормостенічними. Клінічні ознаки домінування андрогенів різних стадій були присутні в усіх обстежених: дерматопатії мали 83 пацієнтки (55,3%), гіпертрихоз – 111 (74%). Середній показник гірсудного числа склав  $16,8 \pm 1,4$ . Надниркову гіперандрогенію виявлено у 35 обстежених (23,3%), яєчникову – у 72 (48,0%), змішану – у 43 (28,7%). УЗД ознаки хронічного ендометриту мали 102 жінки (68,0%).

Невідповідність структури ендометрію дню менструального циклу виявлено у 52 пацієнток (34,6%). Ознаки функціональної істміко-цервікальної недостатності мали 46 обстежених (30,6%), причому із них не мали живих дітей 21 (45,6%).

За результатами дослідження біоценозу кишечника у пацієнток із вагінальним кандидозом виявлено дисбіотичні зміни: зменшення нормобіоти (*Bifidumbacterium*, *Lactobacillus* менше від 100 млн. КУО/г), у 48,0% випадків відзначено зменшення загальної кількості кишкової палички та збільшення кількості *E. coli* з незначно вираженими патогенними властивостями (4,8%). Гемолізуючу кишкову паличку виявлено у 5,0% випадків, золотистий стафілокок – у 23,3%; збільшення кількості грибів роду *Candida* – у 100% спостережень. З умовно-патогенної флори найчастіше виявляли *Enterobacter aerogenos*, *Klebsiela*, *Proteus mirabilis* – у 34,6% випадків.

За результатами якісного та кількісного аналізу кишкового й вагінального біотопів у пацієнток із домінуванням андрогенів виявлено переважання високих титрів грибів роду *Candida* (у 123 жінок – 82%) у складі піхвового мікроценозу в титрах понад 10<sup>5</sup> КУО/мл і збільшення кількості колоній дріжджоподібних грибів у калі у 100% випадків.

Виявлено корелятивний взаємозв'язок дисбіотичних станів кишечника та піхви. Виражені лабораторні зміни супроводжувалися синдромом кишкової диспепсії (загальна слабкість, метеоризм, абдомінальний дискомфорт) у 15 пацієнток (10,0%), рясними білими виділеннями зі статевих шляхів (23,4%), свербіжем, печінням, подразненням у ділянці піхви та зовнішніх статевих органів (11,2%), посиленням свербіжу під час сну або водних процедур (3,2%).

Лікування проводили за програмою 4R (Remove, Replace, Repopulate, Repair) [4].

**Remove.** Цю частину лікувальної програми спрямовано на видалення тих етіологічних чинників, які призводять до патології шлунково-кишкового тракту.

Для пригнічення умовно-патогенної флори кишечника використовували рослинний препарат з антибактеріальною дією берберин, що входить до складу рослинного комплексу Can-diBactinBR, по 1 капсулі 3 рази на день протягом 10 днів. За колонізації кишечника клостридіальною флорою призначали препарат ентерол (по 1-2 капсули 1-2 рази на добу протягом 10 днів), який містить *Saccharomyces bouladii*. Для знищення грибків призначали орунгал (200 мг 1 раз на добу протягом 3 днів).

**Replace.** Цей етап включає відновлення або заміщення секреторної активності залоз, які беруть участь у процесі травлення. Недостатня секреторна активність шлунка, підшлункової залози може бути як причиною, так і наслідком патологічного процесу в кишечнику.

У разі постійного зниження кислотоутворювальної функції шлунка проводили замісну терапію або шлунковим соком, або комбінованими препаратами пепсину та солянокислого бетаїну. У випадках зниження секреторної активності шлунка вживання рідини рекомендували перед прийманням їжі. Виключали з раціону солодкі напої, оскільки легкозасвоювані вуглеводи можуть ще більше пригнічувати власну кислотність. Для поліпшення функції підшлункової залози використовували рослинні препарати, що містять протеази, ліпазу, амілазу та не пригнічують функцію підшлункової залози.

**Repopulate.** Для відновлення нормальної флори кишечника використовували сучасні штами лактобактерій *Lactobacillus acidophilus* NCFM (Ultra Flora Plus). Ці бактерії мають здатність активно пригнічувати ріст патогенної та умовно патогенної флори, знижувати активність  $\beta$ -глюкуронідази, перешкоджати розвитку кишкового кандидозу. Біфідобактерії у пробіотиків Ultra Flora Plus представлено у вигляді *Bifidobacterium lactisi*, їх загальна кількість сягає 7,5 мільярдів живих бактерій у капсулі (по 1-2 капсули на день за 30 хвилин перед їдою протягом 1 місяця).

Необхідною умовою успішного заселення кишечника дружньої кишковою мікрофлорою є приймання пребіотиків. До них відносять компоненти їжі, які не піддаються перетравлюванню у тонкій кишці та справляють позитивний вплив на життєдіяльність представників нор-

мальної флори у кишечнику. Пребіотики як "їжа" для бактерій виступають у ролі субстрату для синтезу кишковою флорою біологічно активних сполук, що регулюють важливі фізіологічні процеси в організмі. До їжі, багаті пребіотиками, належать: топінамбур, цикорій, цибуля, часник, банан, нешлифований рис, помідори, шпинат, овес, ячмінь, насіння льону, пшениця, бобові. Ці продукти рекомендовано регулярно вживати впродовж усього періоду заселення кишечника дружніми бактеріями.

Після проведення перерахованих вище заходів необхідно активувати процеси детоксикації організму. Для цього використовується біфункціональний модулятор детоксикації – препарат Adva Clear, ефект якого пов'язано зі зниженням активності цитохромів P450 у разі їх надмірної активності та підвищенням активності ферментів II фази детоксикації.

**Repair.** Останнім компонентом програми 4R є стимулювання репаративних процесів у тонкій кишці. Чинником стимуляції репаративних процесів для ентероцитів є глютамін. Пацієнтам призначали L-глютамін по 1 капсулі 2 рази на день впродовж 3 тижнів. Глютамін знижує гостроту запального процесу в кишковій стінці завдяки гальмуванню секреції різних хемокінів епітеліальними клітинами. Сьогодні відомо про зниження оксидативного стресу під впливом глютаміну в слизовій кишечника, стимуляції кінази, пов'язаних із позаклітинними сигналами (ERK), протеїнкінази D (PKD) і фосфатидил-інозитол-3-кінази (PI3K), які, у свою чергу, відіграють важливу роль у клітинному рості та проліферації.

Стимулятором регенерації слизової кишечника є корінь солодки. Ми використовували препарат Licorice plus, – екстракт кореня солодки, – одна таблетка якого містить 40,5 мг гліциризинової кислоти та індійський женьшень, що справляє сильну адаптогенну дію, по 2 таблетки 2 рази на день протягом 3 місяців. Препарат позитивно впливає на рівень прогестерону завдяки дії на тканинну концентрацію кортизолу та сприяє відновленню нормальної секреції ЛГ і ФСГ, нормалізації менструального циклу. Приймання кореня солодки приводить до зниження рівня тестостерону завдяки здатності блокувати ферменти – 17-гідрокортикостероїд-дегідрогеназу, яка перетворює андростендіон на тестостерон, і 17-20-ліазу, яка перетворює 17-гідроксипрегненолон і 17-гідроксипрогестерон на ДГЕА та андростендіон.

Тривалість програми ранньої прегравідарної підготовки складає від 1 до 3 місяців.

Ефективність проведеного лікування оцінювали мікроскопічними та мікробіологічними дослідженнями через 3 місяці по закінченні терапії. У мазках і бактеріологічному посіві вагінальних виділень у 90% обстежених жінок нитки міцелію та дріжджові клітини не виявлялися, відзначалося вірогідне збільшення кількості лактобацил (понад  $10^6$  КУО/мл), зменшення рівня умовно патогенної флори. За результатами дослідження кишкового біотопу у 92% обстежених не виявлено порушень мікробіоценозу, відзначався достатній рівень біфідо- і лактобактерій, гриби роду *Candida* виявлялись у допустимих мінімальних концентраціях. Клінічно відзначалися поліпшення загального стану, зникнення симптомів кишкової диспепсії, зменшення або цілковита ліквідація вагінальних виділень, гіперемії або набрякості піхви, печіння та свербежу. У 52 (34,6%) пацієнок зафіксовано відновлення овуляторних менструальних циклів і нормалізацію рівня андрогенів.

### ВИСНОВКИ

1. Програма 4R – це науково обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на видалення збудника запального процесу ШКТ і відновлення нормальної функції шлунково-кишкового тракту, необхідної для підтримки здоров'я людини й успішної реалізації репродуктивної функції.

2. У жінок зі звичним невиношуванням вагітності цю програму слід проводити на етапі ранньої прекоцептивної підготовки, поряд із виконанням генетичного обстеження. Лише по закінченні програми 4R можна розпочати наступні етапи прегравідарної підготовки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дубосарская З.М. Репродуктивная гинекология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубосарская, Ю.А. Дубосарская / Днепропетровск: Лира, 2008. – С. 229-261.
2. Теория и практика эндокринной гинекологии / З.М. Дубосарская, Ю.А. Дубосарская., Ю.М. Дука, В.Т. Нагорнюк / Днепропетровск: Лира, 2010. – С. 199-280.
3. Особливості імунно-гормонального та мікробіологічного статусу у жінок з різними морфологічними формами поліпів ендометрія / О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, №2, ч.2(58). – С. 60-63.

4. *Примаков А.В.* Метаболический синдром: функциональный подход к этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению / А.В. Примаков / Киев, 2010. – 91 с.
5. *Примаков А.В.* Функциональный подход к лечению гормональных дисфункций у женщин / А.В. Примаков, А.А. Суханова / Киев, 2008. – С. 47-57.
6. *Русакевич П.С.* Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности (методические рекомендации) / П.С. Русакевич / Минск, 2007. – 33 с.
7. *Сидельникова В.М.* Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова / Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 101-163.
8. *Сидельникова В.М.* Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих / МИА, 2010. – С. 95-136.
9. *Chronic Hyperandrogenic Anovulation* / ed. by Coelingh Bennik H.J.T. [et al.] / New Jersey, 1991. – P. 13-19, 47-54.
10. *Kokaly W.* Clinical Endocrinol / W. Kokaly, W.T.J. McKenna / T.J. – 2000. – Vol. 52. – P. 378-382.

### РЕЗЮМЕ

**Ранняя прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности на фоне гиперандрогении**

*Л.Н. Семенюк, М.Е. Яроцкий, Т.И. Дашук*

Проведено исследование вагинального и кишечного биоценоза у пациенток с невынашиванием беременности и гиперандрогенией. В плане ранней прегравидарной подготовки проведена программа 4R, направленная на восстановление желудочно-кишечного и вагинального баланса. В результате отмечены улучшение общего состояния, исчезновение симптомов кишечной диспепсии, уменьшение или полная ликвидация влагалищных выделений, гиперемии или отечности влагалища, жжения и зуда. В 34,6% случаев зафиксирована нормализация менструальной функции и уровня андрогенов.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, репродуктивные потери, микрофлора, биоценоз.

### SUMMARY

**Early pregravid training of women with miscarriage at hyperandrogenism**

*L. Semenyuk, M. Yarozkiy, T. Daschuk*

A study of vaginal and intestinal biocenosis in patients with recurrent miscarriages and hyperandrogenism was made. In terms of early pregravidal training program conducted 4R, aimed at restoring the gastrointestinal and vaginal balance. As a result of marked improvement in the general condition, the symptoms of intestinal dyspepsia, reduction or complete elimination of vaginal discharge, redness or swelling of the vagina, burning and itching disappeared. In 34.6 % of cases normalization of menstrual function and androgen levels were shown.

**Key words:** hyperandrogenism, reproductive losses, microflora, biocenosis.

Дата надходження до редакції 12.03.2013 р.