

УДК 618.3-06-072.7-08-039.71

А.А. Живецька—Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова
Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):91-98; doi 10.15574/PP.2017.70.91

Мета — розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти передчасного переривання вагітності, на зменшення кількості ускладнень неонатального періоду та перинатальної смертності.

Пацієнти та методи. Під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. знаходились 153 жінки з факторами підвищеного ризику передчасного переривання вагітності, які пройшли молекулярно-генетичне обстеження (виконане на базі ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України») на початку вагітності за певними медичними показаннями (невиношування в анамнезі). Вивчено особливості алельного поліморфізму генів системи детоксикації, фолатного обміну, факторів згортання крові, інтерлейкінів, рецепторів та функції ендотелію у жінок із не виношуванням, а також особливості їх взаємодії з гормональним, імунним і біохімічним гомеостазом. Для клінічної оцінки ефективності наданого лікування вагітні були поділені на групи: 1-ша група — 73 жінки, які отримали лише традиційну (гормональну та симптоматичну) терапію загрози переривання вагітності; 2-га група — 80 вагітних, які отримали рекомендовану терапію. Статистична обробка даних проведена з використанням кутового критерію перетворення Фішера. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при значеннях $P < 0,05$. Середній вік обстежених жінок становив $33,4 \pm 5,2$ року.

Результати дослідження підтвердили мультифакторіальну природу невиношування вагітності. Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні загрози переривання вагітності вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%. Застосування рекомендованої патогенетичної терапії дало змогу зменшити кількість ускладнень перебігу вагітності, сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

Висновки. Найефективнішим методом попередження втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. Особливу увагу слід приділяти ранньому, досимптомному виявленню жінок високого ризику розвитку невиношування вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, мультифакторіальна патологія, діагностика, профілактика, лікування.

Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment

A.A. Zhivetskaya-Denisova, I.I. Vorobyova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective — to develop a complex of preventive and curative measures, targeted at preterm miscarriage rate reduction, decrease of a number of perinatal period complications and perinatal mortality.

Materials and methods. A total of 153 female patients were underwent an observed treatment of threatened miscarriage in the obstetrical clinics of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine» during the period of 2015–2016.

All the patients had the higher risk factors of threatened miscarriage, who were performed a molecular genetic testing in the SI «Institute of Molecular Biology and Genetics of NASU» at early pregnancy according to the certain medical indications.

Peculiarities of allelic polymorphism of the detoxification system genes, folate metabolism, blood-coagulation factors, interleukins, endothelium receptors and functions in women with recurrent miscarriage, and interaction patterns with hormonal, immune and biochemical homeostasis as well were studied.

For the purposes of clinical evaluation of treatment given efficacy, the pregnant women were divided into two groups: the 1st group comprised 74 female patients who were treated with standard (hormonal and symptomatic) therapy of threatened miscarriage; the 2nd group included 80 pregnant women who were provided with the recommended therapy. Statistical data processing was carried out by using the Fisher angular transformation. The degree of probability (P) between two comparative values was considered to be statistically valid with $P < 0.05$. The average age of the examined women was 33.4 ± 5.2 years old.

The research results confirmed the multifactorial nature of miscarriage. Through the use of innovation technologies in the diagnosis and treatment of threatened miscarriage, it was possible to reduce the rate of preterm labour and spontaneous miscarriages by more than 11%. The application of the recommended pathogenetic therapy allowed to reduce the number of gestation course complications, improved its prolongation to the term at which the newborns viability is significantly higher.

Conclusions. The most effective method of pregnancy loss prevention is preconceptional preparation. Special attention should be paid to the early, prior to clinical manifestation detection of women with high risk of miscarriage.

Key words: miscarriage, multifactorial pathology, diagnostics, prophylactics, treatment.

Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению

А.А. Живецкая—Денисова, И.И. Воробьева, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты преждевременного прерывания беременности, на уменьшение количества осложнений неонатального периода и перинатальной смертности.

Пациенты и методы. Под наблюдением по поводу угрозы прерывания беременности в акушерских клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в 2015–2016 гг. находились 153 женщины с факторами повышенного риска преждевременного прерывания беременности, которые прошли молекулярно-генетическое обследование (на базе ГУ «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины») в начале беременности по определенным медицинским показаниям (невынашивание в анамнезе). Изучены особенности аллельного полиморфизма генов системы детоксикации, фолатного обмена, факторов свертывания крови, интерлейкина, рецепторов и функции эндотелия у женщин с невынашиванием, а также особенности их взаимодействия с гормональным, иммунным и биохимическим гомеостазом. Для клинической оценки эффективности предоставленного лечения беременные были разделены на группы: 1-я группа — 73 женщины, которые получили лишь традиционную (гормональ-

ную и симптоматическую) терапию угрозы прерывания беременности; 2-я группа — 80 беременных, которые получили рекомендованную терапию. Статистическая обработка данных проведена с использованием углового критерия Фишера. Показатель степени достоверности (P) между двумя сравнительными значениями считался достоверным при $P < 0,05$. Средний возраст обследованных женщин составил $33,4 \pm 5,2$ года.

Результаты исследования подтвердили мультифакториальную природу невынашивания беременности. Благодаря использованию новейших технологий в диагностике и лечении угрозы прерывания беременности удалось снизить частоту преждевременных родов и непроизвольных выкидышей более чем на 11%. Применение рекомендованной патогенетической терапии позволило уменьшить количество осложнений хода беременности, способствовало ее пролонгации к срокам, при которых жизнеспособность новорожденных является значительно выше.

Выводы. Самым эффективным методом предупреждения потерь беременности является прегравидарная и прероконцепционная подготовка. Особое внимание следует уделять раннему, досимптомному выявлению женщин высокого риска развития невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, мультифакториальная патология, диагностика, профилактика, лечение.

Вступ

Серед важливих проблем практичного акушерства одне з провідних місць посідає невиношування вагітності, яке становить до 30% серед усіх бажаних вагітностей (15–25% припадає на самовільні викидні; 5–10% — на передчасні пологи) і не має тенденції до зниження [1, 5, 13, 14].

Складність діагностики та лікування невиношування вагітності протягом багатьох років пояснюється широким спектром ендогенних та екзогенних етіологічних факторів. Проте навіть за умови проведення найретельнішого обстеження більш ніж у 50% випадків причина втрати вагітності залишається невідомою, як і не завжди є ефективними лікувальні заходи, спрямовані на діагностовану причину невиношування вагітності. Досягнення молекулярної генетики останніх років дають змогу припустити, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторіальною патологією, розвиток якої визначається взаємодією певних спадкових чинників і факторів навколишнього середовища [19, 20]. Вивчення генетичних факторів, які можуть виконувати роль передумов невиношування вагітності, є перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Нормальна репродуктивна функція в жінок забезпечується завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів. Запліднення являє собою реакцію антиген-антитіло, бо плід — це алотрансплантат, який має 50% чужорідних антигенів батьківського походження. Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується багатьма факторами, пов'язаними з особливостями імунних реакцій материнського організму, які, з одного боку, зберігають толерантність до алогенного плода, а з іншого — готові запустити усі необхідні ланцюги захисту проти ймовірних чужорідних агентів [2, 11, 18].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомо-

гою цитокінів — низькомолекулярних білків, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом і неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним і клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами [2, 5, 13, 22, 23]. Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів.

Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2-цитокінів (інтерлейкінів: IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які є протизапальними. Вони сприяють розвитку трофобласту, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, здійснюють імуносупресію.

Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлини α — TNF- α ; IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) — прозапальні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласту, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) та активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласту, його відшарування і, насамкінець, — викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність.

Протягом вагітності співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-1 α , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що обумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Подальшому перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів — прозапальних (Th1) цитокінів. Відміна супресивного впливу T-клітин розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас підвищується їх хелперний ефект — провісник пологів.

Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6, які індукують синтез простагландинів — тригерів передчасних пологів [5, 11, 12, 23].

Інфекція під час вагітності — загрозове ускладнення, яке призводить до самовільного переривання та завмирання вагітності, передчасних пологів, плацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП). Серед інфекцій найбільший вплив на дострокове переривання вагітності чинять уrogenітальні (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз) і TORCH-інфекції. Інфекційні агенти стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, гальмуючи Th2-відповідь.

У теперішній час особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) — рецепторів вродженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності [10, 15, 24]. Висока експресія TLR під час вагітності спостерігається в цервікальному каналі, трофобласті, плаценті, навколоплодових оболонках, міометрії, де вони вважаються високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. Кожний конкретний TLR відповідає за швидке розпізнання специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Так, TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпoteйхоєву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки в I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу звичайного герпесу [7, 11, 15, 24]. Поліморфізм TLR передбачає порушення ідентифікації інфекційних агентів, розбалансування системи вродженого імунітету і, як результат, — підвищення чутливості до інфекцій та розвиток хронічних запальних процесів [11, 22].

При проникненні крізь цервікальний канал інфекційний агент призводить до активації TLR — молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних із розвитком фагоцитозу, синтезом низькомо-

лекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних чинити літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагландин, тромбоксан A2, простагландини (F2 α , E2). Останні, своєю чергою, впливають на гладкі м'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють зрілості шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що обумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [7, 11, 15, 24].

У попередженні передчасного переривання вагітності доведено роль ендogenous прогестерону, який не тільки викликає секреторну трансформацію ендометрію, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрію, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів, але опосередковано, за допомогою T-лімфоцитів, гальмує реакцію відторгнення плода за рахунок пригнічення продукції Th1-цитокінів і зміщення балансу Th1/Th2 у бік переваги Th2 [12].

Механізм переривання вагітності пов'язаний зі змінами, які відбуваються в ендометрії унаслідок порушення процесів секреторної трансформації, зумовленими не тільки недостатньою продукцією прогестерону, але й неадекватною реакцією органу-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції з боку плодового яйця, і, як наслідок, відбувається викидень [1, 14, 12].

На сьогоднішній день встановлено роль оксиду азоту (NO), як універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів. Оксид азоту значною мірою підтримує інтенсивність кровообміну між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і галь-

муванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів. Оксид азоту виступає як речовина, що поліпшує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м'язів судин і відновлення реологічних властивостей крові. Нестача NO приводить до порушення мікроциркуляції та до розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної дисфункції [14]. Все це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності.

Активний розвиток молекулярної генетики в останнє десятиріччя сприяв виникненню нового наукового напрямку — спадкових тромбофілій, які виділені в окрему самостійну групу причин, що призводять до невиношування вагітності. Їх частота при синдромі звичної втрати плода сягає 30% [4, 17]. При тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентації, розвитку плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція. Крім того, компоненти системи гемостазу беруть участь не тільки в регуляції згортання крові, але і є медіаторами запалення. Таким чином, генетично обумовлені і набуті зміни гемостазу активують прозапальну відповідь і формують прокоагуляційний потенціал, який є етіопатогенетичним фактором, що обумовлює непліддя і невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні ембріональні втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. До найпоширеніших тромболітичних станів, які призводять до репродуктивних втрат, належать: антифосфоліпідний синдром (АФС), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, мутація V фактора G1691A (FV Leiden), мутація гену протромбіну G20210A (II фактор) і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T) [3, 4, 8, 9, 16, 21].

Проявами дефіциту антитромбіну III є звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода, ілеофеморальні тромбози. З дефіцитом протеїну С пов'язана звична втрата вагітності, мертвонароджуваність, тромбоемболія. Клінічні прояви мутації V фактора (Лейденська мутація) — непліддя, гестози, невиношування вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність (інфаркти плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу), і, як наслідок, — внутрішньоутробна загибель плода, ЗВУРП, HELLP-синдром, тромбоемболії, ішемічні інсульти. Мутація G20210A є фактором ризику виникнення невиношування вагітності, плацентар-

ної дисфункції, внутрішньоутробної загибелі плода, гестозів, ЗВУРП, передчасного відшарування плаценти. Внаслідок мутації MTHFR спостерігається системна ендотеліальна дисфункція; оксидативний стрес; активація агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляція. В акушерстві з гіпергомоцистемією пов'язані такі ускладнення, як звичні ранні репродуктивні втрати, ранній розвиток гестозу, плацентарна недостатність із хронічним дистресом плода та його гіпотрофією, передчасне відшарування плаценти, вади розвитку ембріону та плода (дефекти спинномозкової трубки, вади серця, порушення формування нижніх кінцівок, вади обличчя).

Мета роботи — розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти передчасного переривання вагітності, кількості ускладнень неонатального періоду та перинатальної смертності.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. знаходились 153 жінки з факторами підвищеного ризику передчасного переривання вагітності, які пройшли молекулярно-генетичне обстеження (виконане на базі ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України») на початку вагітності за певними медичними показаннями (невиношування в анамнезі).

Використано комплексні дослідження, які включали вивчення особливостей алельного поліморфізму генів системи детоксикації, фолатного обміну, факторів згортання крові, інтерлейкінів, рецепторів та функції ендотелію у жінок із невиношуванням, а також особливостей їх взаємодії з гормональним, імунним і біохімічним гомеостазом.

До складу комплексної терапії загрози переривання вагітності з урахуванням патогенезу невиношування входили [6]:

- 1) гормональна терапія;
- 2) використання донатора NO;
- 3) енергетична терапія;
- 4) накладання циркулярного шву на шийку матки у 12–13 тижнів вагітним з істміко-цервікальною недостатністю та багатопліддям після ЕКЗ;
- 5) лікування інфекційного чинника;
- 6) судинна та антигіпоксична терапія;
- 7) антикоагулянти та антиагреганти;

- 8) токолітична та симптоматична терапія;
- 9) психотерапія.

Для клінічної оцінки ефективності наданого лікування вагітні були поділені на групи: 1-ша група – 73 жінки, які отримали лише традиційну (гормональну та симптоматичну) терапію загрози переривання вагітності; 2-га група – 80 вагітних, які отримали рекомендовану терапію. Статистична обробка даних проведена з використанням кутового критерію перетворення Фішера. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при $P < 0,05$. Середній вік обстежених жінок становив $33,4 \pm 5,2$ року.

Результати дослідження та їх обговорення

Гінекологічний анамнез був обтяженим у 83,3% жінок. Порушення в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» відмічалися у майже 80% обстежених. Рівень пролактину та тестостерону в сироватці крові був підвищеним у 26,7% жінок. До вагітності 43,3% жінок страждали на хронічні запальні захворювання матки та додатків, викликані такими збудниками, як мікоплазма, уреоплазма, хламідії. У 53,2% обстежених жінок бактеріальна флора знаходилась в асоціаціях з двома або трьома видами бактерій. У бактеріальному спектрі патогенної мікрофлори виявлявся золотистий стафілокок, гемолітичний стрептокок, кишкова паличка. Серед умовно-патогенних бактерій переважали епідермальний стафілокок, ентеробактер, протей, гарднерелла, коринебактерії. Висока частота кандидозу піхви (33,1%) свідчила про пригнічення системного та місцевого імунітету. 53,3% жінок є носіями TORCH-інфекцій.

Репродуктивний анамнез був обтяженим у 66,7% обстежених. У 60% жінок відмічалися

репродуктивні втрати, переважно в I триместрі вагітності. Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції в порожнині матки та цервікальному каналі з наступним інфікуванням плодового яйця, а наявність гормональних порушень до вагітності в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» могла стати пусковим моментом у розвитку загрози переривання з ранніх термінів вагітності [1, 5, 14].

Родинний тромботичний анамнез був обтяженим у 22,9% жінок; власний тромботичний анамнез – у 22,2% жінок. У 43,3% жінок спостерігався АФС, з яким пов'язані такі акушерські ускладнення, як звичне невиношування вагітності – рецидивні спонтанні викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробна загибель плода, ЗВУРП, прееклампсія тощо. За наявності АФС репродуктивні втрати значно частіше відбуваються в I триместрі вагітності [8, 17]. 20% обстежених страждали на хронічні захворювання печінки – головного органу детоксикації та органу, де формуються антикоагулянтні та фібринолітичні фактори згортання крові. Мутація гену MTHFR відмічалася у 100% обстежених. Мультигенна спадкова тромбофілія спостерігалася у 17,6% обстежених.

Нами проводилося визначення концентрації цитокінів IL-6, IL-8 та IL-10 у сироватці крові 32 вагітних із невиношуванням та у 20 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності, обстежених у I триместрі (табл. 1). За даними таблиці 1, загроза самовільного переривання вагітності у I триместрі асоційована з підвищеною продукцією інтерлейкінів, які відносяться до групи прозапальних (IL-6, IL-8). Збільшення продукції прозапальних цитокінів пригнічує секрецію факторів,

Таблиця 1

Концентрація інтерлейкінів IL-6, IL-8 та IL-10 у сироватці крові здорових вагітних і вагітних із невиношуванням (пг/мл)

Група обстежених	n	Концентрація інтерлейкінів		
		IL 6	IL 8	IL 10
Здорові вагітні (контроль)	20	13,2±1,78	18,8±0,82	7,4±0,51
Вагітні з невиношуванням	32	22,71±1,09*	39,4±1,86**	4,03±0,18*

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника у здорових вагітних жінок, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 2

Вміст прогестерону в крові обстежених жінок у динаміці вагітності (нмоль/л)

Група обстежених	n	Значення показника за терміном вагітності (тиж.)		
		до 12 включно	13–24	25–36
Здорові	60	84,6±8,9	139,06±5,7	283,76±9,26
Вагітні з невиношуванням:				
– до лікування	64	57,5±5,03*	93,4±4,87*	157,5±11,72*
– після лікування	64	88,42±9,97	126,69±11,0	238,85±12,4*

Примітка: * – вірогідність різниці щодо здорових жінок, $p < 0,01$.

Таблиця 3

Концентрація естрадіолу в крові обстежених жінок у динаміці вагітності (нмоль/л)

Група обстежених	n	Значення показника за терміном вагітності, (тиж.)		
		до 12 включно	13–24	25–36
Здорові	60	22,2±1,9	36,9±3,8	56,9±9,4
Вагітні з невиношуванням:				
– до лікування	64	39,2±2,04*	28,72±2,1*	35,61±3,94*
– після лікування	64	20,29±2,09	28,8±1,56*	44,03±2,84

Примітка: * – вірогідність різниці щодо здорових жінок, p<0,01.

необхідних для росту та диференціації трофобласту. Ці зміни відбуваються на тлі одночасного зменшення продукції протизапального цитокіну ІІ-10, що призводить до порушення запуску фетопротективних механізмів, які активують імунну систему в напрямку переважного синтезу інтерлейкінів Th-2 типу. Таким чином, виявлений дисбаланс продукції цитокінів у бік активізації прозапального пулу є маркером розвитку передумов передчасного переривання вагітності.

Метаболічні порушення обміну статевих гормонів у фетоплацентарній системі є важливою ланкою патогенезу невиношування вагітності та ЗВУРП.

У жінок із невиношуванням вагітності рівень естрадіолу в І триместрі достовірно був вищим порівняно з показниками у здорових жінок, що пояснювало розвиток клінічних проявів загрози переривання вагітності (табл. 3). Починаючи з ІІ триместру вагітності, синтез 17-β-естрадіолу відбувається в плаценті. Концентрація гормону в сироватці крові в цей період відображає якість матково-плацентарного кровообігу. Показники естрадіолу в крові жінок із невиношуванням вагітності у ІІ та ІІІ триместрах були значно нижчими, ніж у здорових, що свідчило про наявність у них плацентарної дисфункції. Під впливом гормональної терапії, яка проводилась обстеженим жінкам із загрозою переривання, рівень прогестерону та естрадіолу в крові достовірно наблизився до нормальних показників (табл. 2, 3).

Включення донатора NO тівортину до комплексної терапії невиношування вагітності

сприяло підвищенню рівня NO в крові до нормальних показників (табл. 4), відновленню судинного тону, зниженню контрактильної активності міометрію та проявів дистресу плода.

Оцінка особливостей становлення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних із загрозою передчасних пологів проводилася за допомогою доплерографії. Виявлено порушення матково-плацентарного кровообігу в 1/4 обстежених жінок. Функціональні зміни в артеріях плаценти (підвищення резистентності) можна пояснити впливом змін гемодинаміки та стану мікроциркуляторного русла вагітної за наявності загрози передчасних пологів. В обстежених із невиношуванням спостерігалось достовірно (p<0,05) підвищення пульсового (1,504±0,02 проти 1,353±0,04 у здорових) та резистентного (0,835±0,02 проти 0,722±0,03) індексів у мозкових артеріях, що є ознакою дистресу плода і обумовлене гіпоксичними змінами в крові матері. Проведені ультразвукові дослідження (УЗД) підтверджували наявність плацентарної недостатності в жінок із загрозою передчасних пологів, яка пов'язана і обумовлена, можливо, змінами гормонального стану, наявністю інфекції, деструктивними змінами в плаценті, змінами в системі згортання крові.

На всіх етапах спостереження за вагітною дуже важливою є взаємодія між лікарем УЗД і практикуючим акушером. Так, УЗД, яке проводиться на початку вагітності, допомагає оцінити частоту серцевих скорочень (ЧСС) ембріону, що є прогностично значущим для подальшого розвитку вагітності. ЧСС менше 100 ударів за хвилину є маркером завмирання

Таблиця 4

Вміст NO в крові обстежених жінок у ІІ та ІІІ триместрах вагітності (мкмоль/л)

Група вагітних	n	NO	
		ІІ триместр	ІІІ триместр
Здорові	20	28,78±0,59	24,34±0,41
Вагітні з невиношуванням:			
– до лікування	32	22,8±0,47*	16,32±0,36*
– після лікування	36	27,35±0,84	25,4±0,71

Примітка: * – вірогідність різниці у здорових жінок і вагітних із невиношуванням після лікування, p<0,01.

Таблиця 5

Якісні показники завершення вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Варіант завершення вагітності	Група жінок		Різниця (%)
	1-ша, n=73, абс. / %	2-га, n=80, абс. / %	
Строкові пологи	45 / 61,6	75 / 93,8*	+32,2
Передчасні пологи	12 / 16,4	4 / 5,0*	-11,4
Мимовільні викидні:	9 / 12,3	1 / 1,25*	-11,1
– у I триместрі вагітності	7 / 9,6	1 / 1,25*	-8,35
– у II триместрі вагітності	2 / 2,7		-2,7
Завмерлі вагітності	7 / 9,64		-9,6

Примітка: *P<0,05 – вірогідність різниці щодо показників 1-ї групи.

Таблиця 6

Якісні показники стану новонароджених в обстежених жінок (абс., %)

Показник стану новонароджених	Група жінок		Різниця (%)
	1-ша, n=82, абс. / %	2-га, n=82, абс. / %	
Асфіксія тяжкого ступеня	7 / 8,5	4 / 4,9*	-3,6
Асфіксія помірного ступеня	23 / 28,0	11 / 13,4*	-14,6
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	30 / 36,5	15 / 18,3*	-18,2
Синдром пригнічення	25 / 30,4	15 / 18,3*	-12,1
Синдром збудження	5 / 6,1		-6,1
Пневмонія вроджена, ателектази в легенях	17 / 20,7	7 / 8,5	-12,2
Внутрішньошлунковий крововилив (ВШК) I ступеня	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
ВШК II ступеня	2 / 2,4	1 / 1,2	-1,2
ВШК III ступеня	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
Субепендимальний крововилив	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
Респіраторний дистрес-синдром, тип 1	9 / 11,0	3 / 3,7*	-7,3
ЗВУРП	18 / 22,0	7 / 8,5	-13,5

Примітки: *P<0,05 – вірогідність різниці щодо показників 1-ї групи. Вагітність двійнею була причиною передчасних пологів у 9 жінок 1-ї групи та у 2 жінок 2-ї групи.

ембріону. ЧСС у межах 100–120 ударів за хвилину потребує призначення антикоагулянтів непрямої дії з метою поліпшення кровообігу в судинах хоріону та пролонгації вагітності. Використання УЗД та доплерометрії матково-плацентарного кровотоку протягом вагітності дає змогу підвищити якість діагностики порушень у системі «мати—плацента—плід»; сприяє своєчасному втручанню в лікувальний процес; визначає адекватну тактику ведення вагітності, час і спосіб розродження; і, як результат, поліпшує клінічні показники в жінок із невиношуванням вагітності.

Дані щодо завершення вагітності в обстежених жінок залежно від призначеної терапії наведено в таблиці 5. У таблиці яскраво продемонстровано перевагу рекомендованої терапії (2-га група) над традиційною (1-ша група).

Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%.

Якісні показники стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді засвідчили,

що діти від жінок 2-ї групи народились у значно кращому стані, ніж від жінок 1-ї групи. У них достовірно нижчою була частота асфіксії тяжкого та середнього ступеня, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС), респіраторного дистрес-синдрому 1-го типу, внутрішньошлункового та субепендимального крововиливу (P<0,05), (табл. 6).

Застосування рекомендованої терапії загрози переривання вагітності не тільки знизило кількість ускладнень перебігу вагітності, але й сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

Висновки

Результати дослідження підтвердили мультифакторіальну природу невиношування вагітності. У розвитку звичного невиношування вагітності, крім провідної ролі ендокринних, імунологічних та інфекційних факторів, генетично задіяні всі основні регулюючі системи організму жінки – фактори згортання крові,

фолатного обміну, системи детоксикація та імунітету.

Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні загрози переривання вагітності вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%. Застосування рекомендованої патогенетичної терапії дало змогу зменшити кількість

ускладнень перебігу вагітності, сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

Найефективнішим методом попередження втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. Особливу увагу слід приділяти ранньому, досимптомному виявленню жінок високого ризику розвитку невиношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аганезов С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 62—68.
2. Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 12. — С. 10—14.
3. Башмакова Н.В. Рациональная протитромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности / Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 49—53.
4. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вербина // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 27—31.
5. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // Здоровье женщины. — 2012. — № 5. — С. 50—56.
6. Імунногенетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, Л.А. Лівшиць [та ін.] // Методичні рекомендації. — Київ, 2016. — 30 с.
7. Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов / М.В. Крыжановская // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 104—107.
8. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. — 2006. — Спец. выпуск. — С. 2—10.
9. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения / Н.В. Путилова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 31—35.
10. Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Н.А. Гомболевская, Т.А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 12. — С. 81—88.
11. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 7. — С. 5—10.
12. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л.В. Чернобай, А.Н. Тищенко, В.В. Лазуренко [и др.] // Міжнародний медичний журнал. — 2016. — № 2. — С. 38—43.
13. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Ивашова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 2. — С. 39—43.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.
15. Стрижаков А.Н. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов / А.Н. Стрижаков, В.С. Белюсова, О.А. Свитич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 35—40.
16. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е.А. Трифонова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 8—15.
17. Тромботические состояния в акушерской практике / пособие под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. — Москва: ГЭОТАР-медиа, 2010. — 128 с.
18. Хачатрян Н.А. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 5. — С. 3—8.
19. Чечуга С.Б. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью / С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Абдалла Сали Гамарелдин // Здоровье женщины. — 2012. — № 5. — С. 80—85.
20. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B. Gueuvoghlian-Silva, M. Torloni // American Journal of Reproductive Immunology. — 2012. — Vol. 67 (4). — P. 341—347.
21. GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery / Suha Young-Ju., Eun-Hee Hab, Hyesook Parkb [et al.] // Mutation Research. — 2008. — Vol. 656. — P. 62—67.
22. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones, C. Holzman, K.H. Friderici [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 2010. — Vol. 87 (1—2). — P. 82—89.
23. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy / P. Chatterjee, V.L. Chiasson, K.R. Bounds, B.M. Mitchell // Front. Immunol. — 2014. — Vol. 27 (5). — 253 p.
24. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth / T.G. Krediet, S.P. Wiertsema, M.J. Vossers [et al.] // Pediatr. — 2007. — Vol. 62 (4). — P. 474—476.

Сведения об авторах:

Живецкая-Денисова Алла Антоновна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Воробьева Ирина Ивановна — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Ткаченко Виктория Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Рудакова Надежда Валериевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.