

УДК 618.3-002-08-053.7

© Колектив авторів, 2011.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

I. I. Vorobyeva, A. A. Zhyvetska-Denysova, S. P. Pisareva, V. B. Tkachenko, N. V. Rudakova, G. Yu. Obukhova

Відділення наукових проблем невиношування вагітності (зав. відділенням – д.мед.н. І. І. Воробйова), ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF MISCARRIAGE

I. I. Vorobyeva, A. A. Zhyvetska-Denysova, S. P. Pisareva, V. B. Tkachenko, N. V. Rudakova, A. Yu. Obukhova

SUMMARY

The studies, which confirm the leading role of cycled nucleotides (cAMP, cGMP) and nitric oxide (NO) in the genesis of emergence and development of symptoms of threatened abortion, have been done. The necessity of using cytoflavin in combination with tivortin in the complex treatment of miscarriage, which allows to prolong pregnancy to optimal fetal gestation and to reduce the risk of perinatal pathology, is grounded.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И. И. Воробьева, А. А. Живецкая-Денисова, С. П. Писарева, В. Б. Ткаченко, Н. В. Рудакова, А. Ю. Обухова

РЕЗЮМЕ

Проведены исследования, которые подтверждают ведущую роль циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) и оксида азота (NO) в генезе возникновения и развития симптомов угрозы прерывания беременности. Обоснована необходимость использования донаторов (NO) – Цитофлавина в сочетании с Тивортином в комплексной терапии невынашивания беременности, что позволяет пролонгировать беременность до оптимальных для плода сроков гестации и снизить риск развития перинатальной патологии.

Ключеві слова: невиношування вагітності, циклічні нуклеотиди (цАМФ, цГМФ), оксид азоту (NO), Цитофлавін, Тівортін.

Проблема невиношування вагітності звертає на себе увагу акушерів-гінекологів як така, що далека від свого рішення. Частота її залишається досить високою – до 30% від усіх вагітностей [1, 2, 3]. Підходи до лікування загрози переривання вагітності продовжують залишатись дискусійними. Це пов'язано з недостатністю наших знань щодо етіології та патогенезу передчасного переривання вагітності. До кінця не вирішені питання відносно змін в регуляції генеративної функції, які обумовлюють невиношування. Тому вивчення особливостей взаємовідносин різних органів і систем, які забезпечують фізіологічний перебіг вагітності та їх порушення в умовах передчасного її переривання мають велике теоретичне та практичне значення для розробки профілактичних заходів і патогенетичної терапії цього ускладнення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені у 68 жінок з невиношуванням, у яких в анамнезі були самовільні аборти та передчасні пологи. Усі вони спостерігались протягом вагітності в жіночій консультації та акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Вагітні були розподілені на групи: 1-а група – 32 жінки, які отримали традиційну

(гормональну та симптоматичну) терапію загрози переривання вагітності; 2-а група – 36 вагітних, які, одночасно з традиційною, отримували рекомендовану нами терапію з урахуванням патогенезу невиношування (Цитофлавін в об'ємі 10 мл на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду і Тівортін в об'ємі 100 мл вводили одночасно, внутрішньовенно крапельно, один раз на добу протягом 10 днів. Лікування розпочинали з першими проявами загрози переривання вагітності. В разі потреби, впродовж вагітності терапія призначалась повторно).

Групу порівняння склали 20 здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, які не мали обтяженого акушерського анамнезу.

Окрім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень вивчали вміст циклічних нуклеотидів у крові за допомогою стандартних наборів «Immunotest» (Чехія). Рівень NO в крові визначали за методом Грися (1989). Дослідження проводили в динаміці до та після закінчення лікування. Всі цифрові дані оброблені статистично.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість обстежених жінок були у віці 26-35 років (73,4%). В анамнезі у них від 2 до 11 вагітностей: медичні

аборти – у 30,4% жінок, самовільні аборти – у 65,4%, припинення розвитку ембріона – у 24,8%, передчасні пологи – у 7,3% жінок. Встановлено, що у 36,9% жінок мав місце розлад менструального циклу: у 31,6% була альгоменорея, у 11,4% – поліменорея, у 12,8% – дисменорея. Наявність гормональних порушень ще до настання вагітності в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники є пусковим моментом в розвитку загрози невиношування. Гінекологічний анамнез був обтяженим у 69,9% жінок. Найчастіше до вагітності вони страждали хронічними запальними захворюваннями матки та додатків – в 54,2% випадків. Гінекологічні недуги, які свідчать про наявність гормональної дисфункції (синдром полікістозних яєчників, лейоміома матки, ендометріоз, кіста яєчника та інше) мали місце у 15,7% жінок. Дані соматичного анамнезу свідчать про те, що вагітність у обстежених жінок настала на фоні імунодефіциту: майже всі вони до 12 років перехворіли на дитячі інфекції; в дорослому віці – часто хворіли на респіраторні недуги. Операції на лімфоїдних тканинах (тонзилектомія, аппендектомія) зроблено 20,0% жінкам. 90,0% обстежених жінок є вірусноносійми. Все вищезазначене являє собою прогностично значущі фактори ризику розвитку передчасного переривання вагітності.

Новим етапом у розумінні патогенезу невиношування вагітності стало вивчення ролі рецепторів в реалізації біологічного ефекту гормонів на рівні клітин. Циклічні нуклеотиди (цАМФ – циклічний аденозин-3',5'-монофосфат і цГМФ – циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат) являють собою універсальні клітинні регулятори, які опосередковують нервові і гормональні впливи на організм, забезпечують здійснення специфічних клітинних функцій. Безсумнівно, інтерес представляє дослідження цАМФ і цГМФ як посередника між дією гормону на клітину і її відповідною реакцією.

Відомо [3], що при фізіологічному перебігу в динаміці вагітності підвищується синтез статевих гормонів, катехоламінів, серотоніну та інших біогенних стимуляторів. Ці зміни супроводжуються, починаючи з 12 тижнів вагітності і до пологів, поступовим підвищенням вмісту цАМФ, який є медіатором їх впливу на внутріклітинні функціональні структури. Результати проведених досліджень показали, що рівень цАМФ, утворюваного за допомогою аденілатциклазної системи, у здорових вагітних в сироватці крові становить у II триместрі $22,7 \pm 0,43$ нмоль/л, у III триместрі він дещо підвищується ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст циклічних нуклеотидів у обстежених жінок у II та III триместрах вагітності, (M \pm m), нмоль/л

Групи вагітних	N	цАМФ		цГМФ	
		II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
Здорові	20	$22,70 \pm 0,43$	$26,62 \pm 1,12$	$4,28 \pm 0,38$	$6,40 \pm 0,49$
1-а	32	$(16,45 \pm 0,45)^*$	$(14,35 \pm 0,63)^{**}$	$4,85 \pm 0,33$	$(4,75 \pm 0,15)^{**}$
2-а	36	$(26,80 \pm 0,64)^*$	$27,30 \pm 0,54$	$4,65 \pm 0,29$	$6,02 \pm 0,18$

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних; ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників 2-ї групи.

Високі показники вмісту цАМФ при вагітності відновлюють необхідний рівень метаболізму в міомерії, що забезпечує плід макроергичними сполуками і пластичним матеріалом, а також блокує скоротливу діяльність матки. Динаміка вмісту цГМФ подібна до такої цАМФ, тобто має місце інтенсифікація його синтезу протягом фізіологічної вагітності. Так, концентрація цГМФ у крові у II триместрі дорівнювала $4,28 \pm 0,38$ нмоль/л, у III триместрі – $6,4 \pm 0,49$ нмоль/л ($p < 0,05$) (табл. 1). Підвищення вмісту цГМФ співпадає з періодом активного формування судин плаценти і з підвищенням продукції оксиду азоту, в синтезі якого цГМФ приймає безпосередню участь.

Вміст цАМФ у жінок 1-ї групи поступово знижувався у III триместрі ($14,35 \pm 0,63$ нмоль/л) порівняно з показниками у II триместрі ($16,45 \pm 0,45$ нмоль/л) і був вірогідно менше цього показника у здорових вагітних ($p < 0,05$) (табл. 1). Доведено [3], що зниження вмісту цАМФ викликає зниження β -адренорецепторного гальмуючого впливу на м'язи матки, а також порушує реалізацію залежних від циклічних нуклео-

тидів ефектів естрогенів. В умовах гіпоксії на тлі зниження вмісту цАМФ відбувається стимуляція виробки простагландинів E_2 , що сприяє посиленню клінічних проявів загрози переривання вагітності. Дані літератури [3] свідчать про інгібіторний вплив прогестерону на активність фосфотидилестерази – іншого регулятора обміну циклічних нуклеотидів. Гальмування активності останнього може призводити до збільшення вмісту цАМФ. Це дозволяє розглядати прогестеронову недостатність як один з чинників зменшення цАМФ. Таким чином, зменшення вмісту цАМФ у обстежених жінок з невиношуванням свідчить про розлад механізмів гормональної рецепції на рівні клітин.

Вміст цГМФ у жінок 1-ї групи в II триместрі дорівнював показникам у здорових вагітних, а у III триместрі – не задовольняв фізіологічній його потребі. Зниження вмісту цГМФ у вагітних 1-ї групи відносно показників у здорових вагітних в III триместрі співпадає з виникненням у них порушень матково-плацентарного кровоплину, розвитком плацентарної недо-

статності і як наслідок – сприяє розвитку симптомів загрози переривання вагітності. В останні роки доведено [3], що цГМФ є провідною мішенню оксиду азоту, основні функції якого реалізуються шляхом підвищення концентрації цГМФ. Можна припустити, що зниження виробки цГМФ у жінок зі звичним невиношуванням спричинює рецепторні порушення в реалізації ефектів оксиду азоту.

Таким чином, у жінок I-ї групи з невиношуванням вагітності, які отримували традиційну зберігаючу терапію, спостерігалось зменшення в крові вмісту цАМФ та цГМФ, що залишає передумови для передчасного переривання вагітності. Виходячи з того, що цАМФ є посередником впливу стероїдних гормонів на гормонозалежні органи і безпосередньо приймає участь в біосинтезі прогестерону через ланцюг в реакції холестерин-прогестерон, стає зрозумілим не ефективність проведення гормональної терапії на тлі зниження біосинтезу цАМФ. У таких умовах не відбувається відновлення механізмів гормональної рецепції на рівні клітин. Відомо, що прийом гормональних препаратів підвищує згортання крові, порушує функцію печінки. Все це може поглиблювати порушення мікроциркуляції і обміну речовин, які мають місце у жінок зі звичним невиношуванням. Тому в комплексну терапію таких вагітних слід включати гепатопротектори, антикоагулянти та препарати, які відновлюють обмінні процеси.

Зміни показників вмісту циклічних нуклеотидів у жінок 2-ї групи під впливом рекомендованої терапії свідчать, що включення в терапію загрози переривання вагітності комплексу антигіпоксантів і донорів NO (Цитофлавіну та Тівортіну) сприяє підвищенню вмісту цАМФ і цГМФ до показників контролю. Нор-

малізація продукції цАМФ і цГМФ в сироватці крові обстежених жінок є одним з провідних факторів, котрі визначають ефективність лікування загрози переривання вагітності.

Для вивчення впливу характеру лікування на систему L-аргінін-оксид азоту були досліджені ці показники в II та III триместрах вагітності у обстежених жінок.

Збільшенню концентрації NO сприяє збільшення виробки естрогенів та прогестерону під час вагітності. Найбільш значні показники NO мають місце у II триместрі фізіологічної вагітності – $28,78 \pm 0,59$ мкмоль/л, коли відбувається найбільш інтенсивний розвиток і морфофункціональне дозрівання плаценти. В цей час матково-плацентарний кровообіг сягає об'єму, який практично не змінюється до терміну пологів. Інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти в значній мірі підтримується оксидом азоту. Тому, на нашу думку, підвищення синтезу NO у II триместрі вагітності обумовлює вазодилатуючий, протиагрегантний і протитромботичний ефект. У III триместрі вагітності відбувається поступова гормональна підготовка організму вагітної до пологів, посилюються фізіологічно обумовлені деструктивні зміни в плаценті, підвищується збудження міометрія. Всі ці зміни обумовлюють динаміку концентрації NO, яка поступово зменшується при наблизненні терміну пологів.

У вагітних I-ї групи, які отримували традиційну зберігаючу терапію, концентрація NO в крові в II триместрі була вірогідно нижчою ($22,80 \pm 0,47$ мкмоль/л) в порівнянні з контролем – $28,78 \pm 0,59$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (табл. 2). В III триместрі у них відбувалось подальше зниження вмісту NO ($p < 0,05$) відносно показника у здорових вагітних.

Таблиця 2

Вміст NO в крові у обстежених жінок у II та III триместрах вагітності, (M \pm m), мкмоль/л

Групи вагітних	n	NO	
		II триместр	III триместр
Здорові	20	$28,78 \pm 0,59$	$24,34 \pm 0,41$
1-а	32	$22,80 \pm 0,47$	$(16,32 \pm 0,36)^* **$
2-а	36	$27,35 \pm 0,84$	$25,40 \pm 0,71$

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних; ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників 2-ї групи.

Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим, оксид азоту виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м'язів судин і покращення реологічних властивостей крові. Тому ясно, що нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної недостатності. Дизадаптація механізмів регуляції тонуусу міоцитів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передує розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікро-

циркуляції. В свою чергу, вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу сприяє пригнобленню продукції NO і виникненню гіпертонусу міометрія. Такі зміни виправдовують включення донаторів NO – Цитофлавіну та Тівортіну до комплексної терапії невиношування вагітності. У вагітних 2-ї групи під впливом лікування загрози переривання вагітності із застосуванням Цитофлавіну та Тівортіну відбувалось підвищення рівня NO в крові до рівня у здорових вагітних (табл. 2). Підвищення NO під впливом лікування сприяє нормалізації судинного тонуусу, зниженню контрактильної активності міометрія та проявів дистресу плода.

ВИСНОВКИ

Вивчення пускових патогенетичних механізмів передчасного переривання вагітності сприяло розробці нових підходів до проведення саме патогенетичної терапії цього ускладнення. Включення донаторів NO – Цитофлавіну та Тівортіну до комплексної терапії невиношування вагітності дозволяє пролонгувати вагітність до оптимальних для плода термінів і знизити ризик розвитку перинатальної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Писарева С. П. Невиношування вагітності / С. П. Писарева, І. І. Воробйова // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 1. – С. 6–11.
2. Подольський В. В. Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми / В. В. Подольський, С. П. Писарева, І. І. Воробйова // Здоров'я жінки. – 2009. – № 2 (38). – С. 97–102.
3. Стан системи L-аргінін-оксид азоту та її роль у патогенезі невиношування вагітності / І. І. Воробйова, С. П. Писарева, Н. В. Рудакова [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 53–55.