

А.М. Бербець

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК
ІЗ КОМПЛЕКСНИМ ЛІКУВАННЯМ
ДЕЦИДУАЛЬНО-ТРОФОБЛАСТИЧНИХ
ПОРУШЕНЬ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ
В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Ключові слова: невиношування,
трофобласт, білки вагітності,
гормони, гемостаз, екстракт
гінкго білоба, ериніт.

Резюме. *Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 96 жінок із ознаками невиношування в I триместрі. Вивчалися сироваткові рівні білків вагітності (трофобластичного бета-глікопротеїду – ТБГ, альфа-2-мікроглобуліну фертильності – АМГФ та плацентарного мікроглобуліну – ПАМГ), гормонів крові (естрадіолу, прогестерону, кортизолу) та показники гемостазу. Для лікування невиношування використовували в складі терапевтичного комплексу екстракт гінкго білоба та ериніт. Зроблено висновок що дані препарати покращують функцію трофобласту в I триместрі, що призводить до зменшення в частоті ускладнень вагітності та пологів, зумовлених дисфункцією фетоплацентарного комплексу.*

Вступ

Серед проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. В Україні питома вага невиношування у загальній кількості вагітностей становить біля 9,1% [4], і не має тенденції до

зменшення частоти ускладнень вагітності та пологів, зумовлених дисфункцією фетоплацентарного комплексу.

© А.М. Бербець, 2005

зниження [1,3]. Несприятливий вплив невиношування вагітності на її перебіг та пологів не викликає сумніву. При обтяженому перебігу вагітності в I триместрі загрозою викидня зростає частота таких ускладнень, як загроза передчасних пологів (до 25-30%), фетоплацентарна недостатність (до 20-24%), аномалії плодової діяльності (до 20%). При ускладненні перебігу вагітності невиношуванням гіпоксія та затримка розвитку плода зустрічаються відповідно з частотою 14,5-18,1%, а у стані асфіксії народжується 17,5% немовлят [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Знизити частоту ускладнень вагітності та пологів у жінок, вагітність яких обтяжена загрозою викидня в I триместрі.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Нами обстежено 96 вагітних із клінікою невиношування в I триместрі гестації, які склали основну групу. Відбиралась група ризику із чіткою клінікою загрози викидня в I триместрі, яка включала наступні скарги: болі в низу живота (39 вагітних, 40,63±5,01%), кров'яністі виділення із статевих шляхів мажучого характеру (22 жінки, 22,92±4,29%), поєднані скарги (35 вагітних, 36,46±4,91%). УЗД-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки) спостерігались у 77 з обстежених жінок (80,21±4,01%). Жінки, які страждали тяжкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істміко-цервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові, TORCH-інфекції, виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 жінок з фізіологічним перебігом гестації.

Основна група розділена на дві рівні підгрупи. Так, 48 жінок склали *підгрупу з традиційним лікуванням*, які отримували комплексну зберігаючу терапію згідно існуючих рекомендацій [4], зокрема, гормональне лікування (дуфастон в дозі 20-40 мг/добу), спазмолітики, седативні, гемостатичні препарати, вітаміни. Іншим 48-ми жінкам, які увійшли до *підгрупи корекції*, із традиційною терапією призначали розроблений нами лікувальний комплекс у складі: екстракт гінкго білоба (капсули по 40 мг) по 1 капс. тричі на день та ериніт (табл. по 10 мг) по 1 табл. 3 рази на день. Курс лікування, за винятком дуфастону, становив 10-12 днів і призначався, починаючи з 6-го - 8-го тижня вагітності. Курс повторювали 3 рази з інтервалом 7 - 10 днів, із закінченням до 12-го тижня гестації. Запропонована терапія спрямована на покращання кровопостачання трофобласта.

З підгрупи корекції 25 вагітних обстежено згідно запропонованої нами методики. Зокрема, вивчався вміст естрадіолу, прогестерону та кортизолу у венозній крові шляхом радіоімунного аналізу на автоматичному комплексі "Гамма-1" з використанням наборів реактивів виробництва Республіки Беларусь (Мінськ). Білковосинтетичну функцію трофобласта вивчали шляхом дослідження в сироватці крові концентрацій білків вагітності або плацентарних білків: трофобластичного бета-глікопротеїну (ТБГ) та альфа-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) з використанням наборів виробництва фірми "ДИА-М" (Росія). Стан системи гемостазу вивчали, за наступними показниками: час рекальцифікації (ЧР), протромбінний час (ПТЧ), тромбінний час (ТЧ), рівень фібриногену, а також кількість тромбоцитів в 1 мл крові, відсоток адгезивних тромбоцитів (ПАТ) та індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), для чого використовували реактиви виробництва фірми "Simko ltd" (Львів). Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося на апараті "Аloka-280" із застосуванням трансвагінального датчика з частотами 3,5 та 5,0 МГц. Вказаний об'єм лабораторних досліджень здійснювався в динаміці, двічі у кожній обстеженій жінки: в терміні вагітності 6-8 та 12-13 тижнів, забір крові проводили зранку натще. Проведено порівняння відстежуваних показників із даними, отриманими від 24 вагітних з підгрупи з традиційним лікуванням. Вище названі обстеження проведені також у всіх 30 жінок групи контролю.

У всіх 96 жінок основної групи та 30 вагітних контрольної групи здійснено аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених за даними медичної документації.

Статистична значимість змін у клінічних дослідженнях нами визначалася за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента і Фішера. Порівняння результатів у вибірках проводилося за допомогою двовибіркового t-тесту Стьюдента для різнодисперсних вибірок після перевірки гіпотези про розподіл даних у вибірках за нормальним законом. При статистичній обробці матеріалів використовувалась ІВМ-РС-сумісна ЕОМ (Intel Pentium 4 Celeron 1,7 GHz) з наступним програмним забезпеченням: Microsoft Excel із стандартного пакету Microsoft Office XP.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані про вміст гормонів у крові обстежених жінок представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники гормонів крові у вагітних із невиношуванням в I триместрі гестації (M±m)

	Кортизол, нмоль/л		Естрадіол, нмоль/л		Прогестерон, нмоль/л	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	577,08±36,27*	646,67±30,84*	11,33±0,60*	17,45±1,08*	68,15±2,32**, **	119,79±3,63**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	489,65±31,85*	513,23±36,56*	12,09±1,36	14,49±1,92	98,43± 6,30	102,31±6,87*
Контрольна група (n=30)	336,54±16,08	343,05±25,16	9,78± 0,22	11,78±0,46	108,90±3,90	128,85±3,74

Примітка. * - різниця показників вірогідна порівняно з контролем, ** - різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням.

Таблиця 2

Рівні білків вагітності в сироватці крові вагітних із невиношуванням в I триместрі гестації (M±m)

	ТБГ, нг/мл		АМГФ, нг/мл	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	87,75±5,91*	244,50±16,47**, **	17,58±1,30**	77,87±5,35**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	83,30±9,56*	130,55±16,07*	29,05±4,60	23,14±5,02*
Контрольна група (n=30)	186,50±13,60	569,33±12,51	19,87±2,14	96,30±4,04

Примітка. ТБГ – трофобластичний бета-глобін, АМГФ – альфа-2-мікроглобулін фертильності. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, ** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням.

Як видно з таблиці, сироватковий рівень кортизолу вірогідно вищий в обох групах з невиношуванням, у порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0,05$). Середній вміст естрадіолу в групі корекції дещо більший, ніж у контрольній групі, як на тлі розпочатого лікування в 6-8 тижнів, так і наприкінці I триместру ($p < 0,05$). Це, можливо, пов'язано з компенсаторним підвищенням синтетичної функції трофобласта/плаценти. Заслуговує на увагу динаміка концентрації прогестерону в крові вагітних із загрозою викидня. Так, зокрема, якщо вміст даного гормону був найнижчим в групі корекції на початку лікування, то до 12-13 тижня гестації сироватковий рівень прогестерону вірогідно не відрізнявся від аналогічного в контрольній групі, але вищий порівняно із групою з традиційним лікуванням ($p < 0,05$).

Результати вивчення вмісту плацентарних білків в крові вагітних із загрозою викидня наведені в таблиці 2.

Нами встановлено, що середня концентрація ТБГ в обох групах із ускладненим перебігом вагітності була значно нижчою, ніж у контролі. Це природньо як для 6-8, так і для 12-13 тижнів гестації. Слід зазначити, що наприкінці I триместру показник ТБГ у групі корекції вірогідно перевищував аналогічний показник у групі з традиційним лікуванням ($p < 0,05$). Стосовно АМГФ було виявлено, що середній вміст даного білка в 12-13 тижнів вагітності був більшим,

як в контрольній групі, так і в групі корекції, порівняно із групою з традиційною терапією ($p < 0,05$).

Показники загального коагуляційного потенціалу та фібриногену, що вивчалися нами у жінок із загрозою викидня в I триместрі, наведені в таблиці 3.

З таблиці 3 видно, що час рекальцифікації, протромбіновий час та тромбіновий час в групі з традиційним лікуванням мають тенденцію до зниження ближче до кінця I триместру, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У групі корекції дані показники до 12-13 тижня близькі до рівнів контрольної групи. Середній рівень фібриногену між групами вірогідно не відрізнявся. Наведені дані, свідчать про тенденцію до гіперкоагуляції, яка супроводжує клініку загрози абортів в I триместрі гестації.

У табл. 4 наведені результати вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу в обстежених вагітних.

Виявлено ознаки напруження первинного гемостазу в жінок із ускладненим перебігом вагітності. Це проявлялося як підвищенням кількості тромбоцитів на 1 мл, так і активацією мембранного потенціалу тромбоцитів (у вигляді збільшення ПАТ та ІСАТ) порівняно з контролем ($p < 0,05$). Водночас, на тлі прийому запропонованого нами лікувального комплексу відбувається нормалізація даної ланки гемостазу. Так, зокрема, на 12-13 тижні гестації се-

Таблиця 3

Показники загального коагуляційного потенціалу та рівень фібриногену у вагітних із невиношуванням в I триместрі (M±m)

	Фібриноген, г/л		ЧР,с		ПТЧ,с		ТЧ,с	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	3,31± 0,17	2,82± 0,18	92,15± 2,15	99,94± 1,81 **	18,50± 0,38	20,05± 0,45 *, **	16,80± 0,31	18,90± 0,35 **
Група з традиційним лікуванням (n=24)	2,90± 0,12	3,16± 0,23	94,80± 1,29	91,95± 1,71*	19,45± 0,61	17,95± 0,51 *	17,45± 0,56	16,85± 0,66
Контрольна група (n=30)	2,89± 0,10	2,80± 0,12	95,03± 1,44	99,50± 1,03	19,50± 0,45	21,47± 0,44	16,30± 0,38	17,37± 0,36

Примітка. ЧР – час рекальцифікації, ПТЧ – протромбіновий час, ТЧ – тромбіновий час. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, ** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням.

Таблиця 4

Показники тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних із невиношуванням в I триместрі гестації (M±m)

	К-ть тромбоцитів, тис/мл		ВАТ,%		ІСАТ,%	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	301,10±4,36 *	274,45± 1,48 **	43,45± 0,58 *	38,73± 0,60*,**	4,68± 0,27*,**	3,50± 0,14 **
Група з традиційним лікуванням (n=24)	297,15±4,65 *	300,55± 3,63 *	43,59± 0,65 *	43,25± 0,43	5,22± 0,30 *	4,67± 0,25 *
Контрольна група (n=30)	268,87±3,00	277,40± 2,13	40,60± 0,47	42,32± 0,43	3,03± 0,17	3,19± 0,11

Примітка. ВАТ – відсоток адгезивних тромбоцитів, САТ – індекс спонтанної агрегації тромбоцитів. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, ** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням.

Таблиця 5

Особливості перебігу вагітності та пологів у вагітних із невиношуванням в I триместрі (M±m, %)

Ускладнення вагітності та пологів	Група корекції (n=48)	Група з традиційним лікуванням (n=42)	Контрольна група (n=30)
Гестози II половини вагітності	6 12,50±4,77**	13 30,95±7,13*	3 10,00±5,48
Анемії вагітних	15 31,25±6,69	14 33,33±7,27	11 36,67±8,80
Плацентарна недостатність	6 12,50±4,77**	15 35,71±7,39*	4 13,33±6,20
Загроза передчасних пологів	4 8,33±3,99**	10 23,81±5,88*	2 6,67±4,55
Аномалії пологової діяльності	3 6,25±3,49	5 11,90±5,00	1 3,33±3,28
Порушення відшарування посліду	1 2,08±2,06**	7 16,67±5,75	1 3,33±3,28

Примітка. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, ** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням.

редні показники ПАТ, ІСАТ та кількості тромбоцитів на 1 мл крові в групі корекції менші, ніж у групі з традиційною терапією (p<0,05), а відсоток адгезивних тромбоцитів нижчий, порівняно, навіть із контрольною групою (p<0,05). Це, на нашу думку, призводить до покращання кровопостачання трофобласту.

Нами було проведено відстеження перебігу вагітності, пологів та післяпологового пері-

оду, а також стану новонароджених дітей у 48 вагітних з групи корекції та 42 жінок із традиційним лікуванням невиношування вагітності. Зазначимо, що у 6 із 48 жінок (12,50±4,77%) із групи, що отримувала традиційну корекцію загрози викидня I триместру відбулися самовільні викидні в терміні гестації 14-21 тижнів.

Розподіл деяких ускладнень вагітності та пологів наведено в таблиці 5.

Нами було показано, що частота гестозів II половини вагітності істотно менша в групі корекції порівняно з групою жінок, які отримували звичайне лікування невиношування в I триместрі, як і частота загрози передчасних пологів та клінічно діагностованої плацентарної недостатності ($p < 0,05$). Перераховані ускладнення є проявами дисфункції фетоплацентарного комплексу, яка закладається ще в I триместрі [2]. Звертає на себе увагу також вірогідне збільшення, порівняно із групою корекції, частоти порушень відшарування посліду в жінок, яким в I триместрі при заазрозі викидня призначали традиційне лікування ($p < 0,05$). Слід зазначити, що частота ускладнень вагітності та пологів, зумовлених дисфункцією фетоплацентарного комплексу, в групі корекції та в контрольній групі вірогідно не відрізнялась.

Під час вивчення стану здоров'я дітей, народжених жінками обстежених груп, було встановлено, що сумарна частота випадків народження в асфіксії дітей від матерів з групи корекції істотно нижча порівняно із групою з традиційним лікуванням (відповідно $4,17 \pm 2,8\%$ та $19,04 \pm 6,06\%$, в контролі $6,67 \pm 4,55\%$, $p < 0,05$). Середня маса тіла дітей, народжених матерями, що отримували запропонований лікувальний комплекс, була вірогідно вищою, ніж в групі порівняння ($3176,00 \pm 69,02$ проти $2915,68 \pm 78,20$ г, в групі здорових вагітних $3453 \pm 54,14$ г, $p < 0,05$). Також в групі корекції нижча частота народження дітей з малою масою тіла, до терміну гестації: $6,25 \pm 3,49\%$, в групі із звичайним лікуванням загрози викидня I триместру $26,19 \pm 6,78\%$, в контрольній групі $3,33 \pm 3,28\%$, $p < 0,05$). Крім того, діти, народжені матерями з групи корекції, вірогідно меншим був ліжко-день в стаціонарі ($6,65 \pm 0,37$ проти $7,07 \pm 0,25$ доби у групі з традиційним лікуванням невиношування I триместру, в контролі $6,06 \pm 0,37$ доби, $p < 0,05$).

Висновки

1. У вагітних із ознаками невиношування наприкінці I триместру спостерігається зниження в крові рівня прогестерону та підвищення кортизолу на тлі значного зменшення сироваткових концентрацій білків вагітності (ТБГ та АМГФ), що супроводжується напруженням тромбоцитарно-судинного гемостазу та активізацією загального коагуляційного потенціалу.

2. Запропонована комплексна терапія невиношування в I триместрі призводить до покращання функції трофобласту на 12-13 тижні ге-

стації, що проявляється у вигляді вірогідного, порівняно із групою з традиційним лікуванням, підвищення сироваткових рівнів прогестерону, ТБГ та АМГФ, а також супроводжується нормалізацією показників загального коагуляційного потенціалу та тромбоцитарно-судинного гемостазу.

3. Запропонована комплексна терапія невиношування сприяє зменшенню частоти ускладнень, зумовлених дисфункцією фетоплацентарного комплексу в більш пізніх термінах гестації, зокрема, гестозів II половини вагітності, загрози передчасних пологів та клінічно діагностованої плацентарної недостатності, а також зменшенню частоти випадків асфіксії новонароджених.

Перспективи подальших досліджень

Будуть встановлені нові патогенетичні механізми децидуально-трофобластичних порушень невиношування в ранні терміни вагітності.

Література. 1. Колонійцева А.Г., Писарева С.П., Яремко Г.Є. та ін. Застосування утрожестану в комплексній терапії звичного невиношування вагітності // ПАГ. – 2001. – №4. – С.144 – 146. 2. Милованов А.И. Патология системы “Мать-плацента-плод”. – М., 1999. – 450 с. 3. Писарева С.П., Могилевська С.І., Воробйова І.І. та ін. Застосування препаратів прогестивної дії при невиношуванні вагітності // ПАГ. – 2000. – №2. – С.115 – 117. 4. Сучасна профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності (методичні рекомендації). Укладачі: Коханевич Е.В., Лудка С.В., Геревич Й.Я. та ін. – Київ. – 2001. – 20 с. 5. Krabbendam I., Dekker G.A. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 59, №9. – P.651-652.

ПРОТЕКАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С КОМПЛЕКСНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ ДЕЦИДУАЛЬНО-ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

А.М. Бербець

Резюме. Обследовано 30 женщин с неосложненным течением беременности и 96 женщин с признаками невынашивания в I триместре. Изучались сывороточные уровни белков беременности (трофобластического бета-гликопротеида – ТБГ, альфа-2-микроглобулина фертильности – АМГФ и плацентарного микроглобулина – ПАМГ), гормонов крови (эстрадиола, прогестерона, кортизола) и показатели гемостаза. Для лечения невынашивания использовали в составе терапевтического комплекса экстракт гинкго билоба и эринит. Сделано вывод, что данные препараты улучшают функцию трофобласта в I триместре, что приводит к уменьшению частоты осложнений беременности и родов вследствие дисфункции фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: невынашивание, трофобласт, белки беременности, гормоны, гемостаз, экстракт гинкго билоба, эринит.

**RESULTS OF PREGNANCY IN WOMEN
WITH TREATMENT OF DECIDUAL-TROPHOBLASTIC
DISORDERS DUE TO MISCARRIAGE
IN LOW TERMS OF GESTATION**

A.M. Berbets

Abstract. 30 healthy pregnant women and 96 women who had clinical symptomatology of threatened abortion have been examined during the first trimester of gestation. The serum levels of specific proteins of pregnancy (SP1, PP12, PP14), hormones (estradiol, progesterone, cortyzol) and hemostatic indexes have been studied. Two medicines (erynitum, extract

of ginkgo biloba) have been used in treatment complex. The authors have come to a conclusion that these medicines are effective for correction of miscarriage in the first trimester of pregnancy. Offering treatment has been considerate as decreasing level of placental disorders and improving results of pregnancy.

Key words: threatened abortion, trophoblast, proteins of pregnancy, hormones, hemostasis, erynitum, extract of ginkgo biloba.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2005. – Vol.4, №1. – P.11–16.

Надійшла до редакції 22.01.2005