

Профілактика ранніх втрат вагітності, аналіз перебігу вагітностей і результатів пологів у жінок з гіперандрогенією

С. Ю. Вдовиченко, Ю. М. Лахно

Національний університет охорони здоров'я імені України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: розробити алгоритм профілактики ранніх втрат вагітності, акушерської та перинатальної патології у жінок з гіперандрогенією.

Матеріали та методи. Нами обстежено 380 пацієнток з порушенням генеративної функції (безпліддя первинне, вторинне, ранні втрати вагітності) на тлі клінічних і біохімічних проявів гіперандрогенії. Критеріями включення в дослідження були: порушення генеративної функції (безпліддя, ранні втрати вагітності) і клінічні прояви гіперандрогенії. Первинно всі 380 досліджуваних пацієнток було розділено на дві групи залежно від супутнього ожиріння, оскільки вісцелярна жирова тканина відіграє не лише важливу роль в біосинтезі статевих стероїдів, але і розвитку периферичної інсулінорезистентності і, як наслідок, гіперінсулінемії.

До групи I увійшли 163 пацієнтки з гіперандрогенією і нормальною масою тіла (ІМТ < 25) віком від 23 до 35 років (середній вік – $27,5 \pm 2,5$ року). До групи II включено 217 хворих з гіперандрогенією і вісцелярним ожирінням віком від 24 до 36 років (середній вік – $28,1 \pm 2,1$ року). До контрольної групи увійшли 30 практично здорових жінок репродуктивного віку (середній вік – $27,9 \pm 1,9$ року), з них 15 – з нормальною масою тіла (ІМТ < 25, середній вік – $27,2 \pm 1,8$ року) і 15 – з екзогенно-конституціональним ожирінням (ІМТ > 25, середній вік – $26,7 \pm 2,1$ року).

Під час обстеження вивчали скарги та анамнез захворювання, проводили загальноклінічні і спеціальні методи дослідження.

Результати. Вагітності закінчилися терміновими пологами у 312 (98,1%) жінок. Під час аналізу методів розродження у жінок з гіперандрогенією наголошується високий відсоток випадків кесарева розтину – 107 (33,6%). Показаннями для нього слугували: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній терапії (18,7%), анатомічне звуження таза, неправильне положення плода (4,7%), важкий гестоз (7,3%).

Оперативне розродження за сукупністю відносних показань, з урахуванням тривалості безпліддя в анамнезі проведено 73 (68%) вагітним. Двом жінкам було потрібно дострокове розродження: 1 – з приводу декомпенсації плацентарної дисфункції в терміні 34–35 тиж вагітності та 1 – з приводу важкого

гестозу, що не піддається лікуванню в терміні 36–37 тиж вагітності. Стан новонароджених оцінювали за встановленими параметрами. В обстежених групах випадків перинатальної смертності виявлено не було. Діти народжувалися з оцінкою за шкалою Апгар 8–10 балів та середньою масою тіла 3240 ± 280 г. Вад розвитку плодів виявлено не було.

Висновки. Вагітність, що настала у пацієнток з гіперандрогенією після лікування безпліддя, а особливо після індукції овуляції, належить до групи високого ризику з невиношування і розвитку ускладнень перебігу вагітності. Тому тактика ведення I триместра вагітності цієї групи пацієнток має бути направлена на профілактику, раннє виявлення і лікування загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції і гестозу. При неускладненому перебігу вагітності проводиться корекція в амбулаторних умовах, за показаннями пацієнток госпіталізують в стаціонар.

Комплексний підхід до ведення вагітних високої групи ризику дозволяє знизити частоту невиношування. В такому разі успіхом лікування можна вважати не лише досягнення вагітності, але і благополучну її перебігу з подальшим народженням здорової дитини. Народження здорових дітей становило 98,1%.

Ключові слова: гіперандрогенія, втрати вагітності, акушерська та перинатальна патологія, профілактика.

На сьогодні тактика практичних лікарів щодо пацієнток, зацікавлених у вагітності, направлена на індукцію овуляції, що без дії на всі джерела гіперандрогенії (ГА) буває неефективною, або вагітність часто закінчується ранніми втратами, що призводить до різних психоемоційних порушень і може сприяти маніфестації генетично обумовлених захворювань (некласичної форми вродженої дисфункції кори наднирників – НФ-ВДКН) [1–3].

Отже, відновлення репродуктивної функції у пацієнток з різними формами ГА є актуальною медико-соціальною проблемою [4–6]. Пріоритетним напрямом подальших досліджень є пошук найбільш чутливих лабораторних методів діагностики різних гіперандрогенних станів. Визначення клінічних, ехографічних та ендокринно-метаболических особливостей у пацієнток з ГА дозволить виділити різні клініко-патогенетичні форми цієї патології, що сприятиме підвищенню ефективності терапії, направленої на відновлення репродуктивного здоров'я [7–10].

На наш погляд, усе вищевикладене є достатнім обґрунтуванням актуальності вибраного наукового завдання.

Мета дослідження: розробити алгоритм профілактики ранніх втрат вагітності, акушерської та перинатальної патології у жінок з ГА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 380 пацієнток з порушенням генеративної функції (безпліддя первинне, вторинне, ранні втрати вагітності) на тлі клінічних і біохімічних проявів ГА.

Критерії включення у дослідження:

- порушення генеративної функції (безпліддя, ранні втрати вагітності),
- клінічні прояви ГА.

Усі 380 досліджуваних пацієнток були розділені на дві групи залежно від супутнього ожиріння, оскільки вісцелярна жирова тканина відіграє не лише важливу роль в біосинтезі статевих стероїдів, але і розвитку периферичної інсулінорезистентності (ІР) і, як наслідок, гіперінсулінемії.

Група I – 163 пацієнтки із ГА і нормальною масою тіла (ІМТ < 25) віком від 23 до 35 років, середній вік становив $27,5 \pm 2,5$ року.

Група II – 217 жінки із ГА і вісцелярним ожирінням віком від 24 до 36 років, середній вік становив $28,1 \pm 2,1$ року.

Контрольна група – 30 практично здорових жінок репродуктивного віку (середній вік – $27,9 \pm 1,9$ року), з них 15 – з нормальною масою тіла (ІМТ < 25, середній вік – $27,2 \pm 1,8$ року) і 15 – з екзогенно-конституціональним ожирінням (ІМТ > 25, середній вік – $26,7 \pm 2,1$ року).

Під час обстеження вивчали скарги та анамнез захворювання, проводили загальноклінічні і спеціальні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої терапії, направленої на відновлення генеративної функції, зафіксовано у 38 (86,4%) пацієнток із НФ-ВДКН, у 206 (83,7%) жінок із синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) та у 74 (82%) вагітних із метаболічним синдромом (МС). Отже, під спостереженням перебували 318 вагітних.

Діагностика природженої ферментопатії у вагітних представляє певні труднощі, які обумовлені насамперед змінами метаболізму стероїдів через формування фето-плацентарного комплексу і високої активності стероїдогенезу у плода, нормативні рівні 17-оксіпрогестерону (ОНПГ) і дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С). Розроблені і запропоновані виробниками тест-систем не враховують особливості секреції гормонів, які виникають під час вагітності, що може слугувати джерелом діагностичних помилок, і як наслідок, невиправданому призначенню глюкокортикоїдів (ГК).

Тактика ведення вагітності в I триместрі була направлена на профілактику, раннє виявлення і корекцію ускладнень – плацентарної дисфункції, гестозу, загрози переривання вагітності.

Ранню діагностику вагітності проводили на підставі дослідження концентрації β-хоріонічного гонадотропіну (β-ХГ) у плазмі крові на 12–14-й день після овуляції. Окрім загальноприйнятого обстеження (ВІЛ, гепатит В і С, RW, аналіз крові клінічний, загальний аналіз сечі, мікроскопія вагінального мазка, група крові і резус-фактор, імуноферментний аналіз (ІФА) на інфекції TORCH-комплексу, консультація терапевта, окуліста і стоматолога) на ранніх термінах вагітності досліджували параметри розгорнутого гемостазу, біохімічні параметри крові з визначенням печінкових ферментів.

Гормональні дослідження включали визначення в сироватці крові рівнів 17ОНПГ, ДГЕА-С, загального тестостерону з розрахунком індексу вільного тестостерону. Глюкокортикоїди отримували лише пацієнтки з НФ-ВДКН до терміну 14–16 тиж гестації, оскільки після формування плаценти захисну роль від ГА виконує плацентарна ароматаза, що перетворює андрогени на естроген, тому загроза переривання вагітності різко знижується. Така терапія викликає зміни, характерні для дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому), спричинює розвиток середньо-тяжких і важких форм гестозу. Отже, глюкокортикоїдну терапію слід проводити лише у пацієнток з НФ-ВДКН до 14–16 тиж вагітності. У II і III триместрі вживання ГК недоцільне, оскільки ендокринологія вагітності має на увазі гіперкортизолізм.

I триместр вагітності продовжували з гормональною підтримкою дюфастоном, початою в лютеїнову фазу по 10 мг двічі на день. Терапія прогестероновими препаратами може проводитися до 18 тиж (після цього терміну плацента синтезує достатній рівень прогестерону для підтримки вагітності). Дідрогестерон під час вагітності

не володіє андрогенним і анаболічним ефектами, сприяє збереженню сприятливої дії естрогену на ліпідний профіль крові, не надає несприятливої дії на вуглеводний обмін, артеріальний тиск, не впливає на гемостаз і не викликає тромбофілічних порушень. Дідрогестерон надає розслаблювальну дію на гладку мускулатуру матки, що є сприятливим чинником протягом всієї вагітності. Зниження частоти втрати вагітності обумовлене і відомою імуномодельюючою дією дідрогестерону.

З метою профілактики плацентарної дисфункції призначалися стимулятори біосинтезу білка, засоби захисту мембран і збільшення АТФ в клітині, індуктори апоптозу. Для поліпшення властивостей реологій крові призначали похідні дипіридамолу.

При вагітності з фізіологічним перебігом відбувається поступове збільшення резистентності до інсуліну, що виражається у зниженні дії інсуліну на 50% наприкінці III триместра. Наявність фізіологічної ІР і збереження компенсаторних механізмів забезпечує нормальний розвиток вагітності. У жінок зі спадковою неповноцінністю інсулярного апарату або при існуванні будь-яких збоїв механізмів компенсації збільшення міри ІР сприятиме переходу фізіологічної ІР в патологічну, і призводить як до розвитку ускладнень вагітності, так і до різних метаболічних порушень.

На особливу увагу заслуговують пацієнтки з надмірною масою тіла і виявленою ІР, вагітність в яких настала на тлі комплексної метаболічної терапії. Вагітних з ожирінням було 66 (20,8%), середній ІМТ на момент настання вагітності становив 27–28.

Комплекс гормональних, метаболічних порушень і клінічних проявів, що розвиваються в результаті зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, є основою для виникнення важких ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду, насамперед гестозу. На сьогодні гестоз розвивається практично у кожної четвертої-п'ятої вагітної (у 17–24%), і не має тенденції до зниження. Поєднаний гестоз, зокрема, гестоз на фоні МС, відповідно буде мати важчий перебіг, ніж «чиста» форма і виникає в ранньому гестаційному терміні.

У пацієнток з надмірною масою тіла показники біохімічного дослідження крові свідчили про порушення у них функції печінки, нирок, а також про відхилення в системі гемостазу у бік гіперкоагуляції.

Вагітним з надмірною масою тіла ($n = 66$) рекомендували дієтотерапію, а саме: обмеження споживання тваринних жирів, полісахаридів, виключення легкозасвоюваних вуглеводів. Водночас віддавалася перевага рослинним жирам, фруктам, овочам, цільнозерновим продуктам. Для забезпечення оптимального збільшення маси тіла у вагітних розраховувалися енергетичні потреби організму. Було рекомендовано лікувальну гімнастику, заняття в басейні.

Метаболічні порушення контролювали по базальному рівню глюкози крові натщесерце. У 10–12 тиж гестації рівень глікемії натщесерце більше 5,6 ммоль/л був виявлений у 22,4% пацієнток з надмірною масою тіла. На тлі профілактичного лікування до 30–32 тиж гестації рівень глюкози у цього контингенту вагітних знизився і становив $4,95 \pm 0,26$ ммоль/л, проте до 32–33 тиж гестації було відзначено достовірне підвищення ($5,37 \pm 0,24$ ммоль/л) порівняно з вагітними без метаболічних порушень ($3,9 \pm 0,24$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Заслуговують на пильну увагу дані про динаміку рівня тригліцеридів (ТГ) сироватки крові у вагітних з ожирінням. У всіх 66 (20,8%) пацієнток, що мають рівень ТГ сироватки крові ≥ 295 мг/дл у 10–12 тиж гестації, друга половина вагітності ускладнилася розвитком гестозу. Відхилення в системі гемостазу при первинному обстеженні не були виявлені, до 32 тиж гестації кількість пацієнток з порушеннями в системі гемостазу становила 15 (18,6%) хворих.

Перебіг I триместра ускладнився загрозою переривання вагітності у 93 (29,5%) жінок, з них: 23 (63%) пацієнтки з НФ-ВДКН, 56 (27,2%) – із СПКЯ і 14 (18,9%) – з МС.

У стаціонарі з приводу загрози переривання вагітності перебували 38 пацієнток, причому 18 із них були госпіталізовані повторно з таким самим діагнозом.

В амбулаторних умовах для лікування загрози переривання вагітності індивідуально збільшували дозу дюфастону до 60–80 мг/добу за показаннями з подальшим зниженням до початкових 20 мг/добу. Дозу метипреду у пацієнток з НФ-ВДКН контролювали на підставі рівнів у крові 17-ОНП. Збільшення дози метипреду до 4 мг призначили 12 пацієнткам із НФ-ВДКН і рівнем 17-ОНП > 6 нг/мл. Застосовували фітоседативні препарати, спазмолітики. Тривалість вживання визначали самопочуттям пацієнтки, клініко-лабораторними даними.

У 76 (24%) вагітних була виявлена і вироблена хірургічна корекція істміко-цервікальної недостатності (накладення циркулярного шовкового шва на шийку матки) у терміні 16–17 тиж вагітності. У III триместрі досить частим ускладненням – у 102 (32,5%) спостережень був розвиток гестозу. Стаціонарне лікування було потрібно 53 (51,3%) пацієнткам у терміні 34–37 тиж вагітності, переважно це був гестоз легкого і середнього ступеня тяжкості. Важкий гестоз розвинувся у 23 (7,3%) хворих. За даними УЗД, плацентарна дисфункція була виявлена у 26 пацієнток, затримка розвитку плода I ступеня – у 2 пацієнток, з приводу чого проводилося стаціонарне лікування і проведення комплексної терапії, направленої на поліпшення матково-плацентарного кровотоку.

Вагітність закінчилась терміновими пологамі у 312 (98,1%) жінок. Під час аналізу методів розродження у жінок із ГА наголошується високий відсоток випадків кесарева розтину – у 107 (33,6%). Показаннями слугували: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній терапії (18,7%), анатомічне звуження таза, неправильне положення плода (4,7%), важкий гестоз (7,3%). Водночас 73 (68%) вагітним оперативне розродження проводили за сукупністю відносних показань з урахуванням тривалості безпліддя в анамнезі. Двом вагітним було потрібно дострокове розродження: 1 – з приводу декомпенсації плацентарної дисфункції у терміні 34–35 тиж вагітності, 1 – з приводу важкого гестозу, що не піддається лікуванню, в терміні 36–37 тиж вагітності.

Стан новонароджених оцінювали за встановленими параметрами. В обстежених групах випадків перинатальної смертності виявлено не було. Діти народжувалися з оцінкою за шкалою Апгар 8–10 балів, середньою масою тіла 3240 ± 280 г. Вад розвитку плодів виявлено не було.

У 4 пацієнток вагітності закінчилися мимовільними викиднями на термінах 6–8 тиж. У 2 (0,6%) пацієнток було проведено переривання вагітності за медичними показаннями (аненцефалія, анембріонія). Відсоток цієї патології був не вищий, ніж у популяції.

ВИСНОВКИ

Отже, вагітність, що настала у пацієнток із ГА після лікування безпліддя, а особливо після індукції овуляції, належить до групи високого ризику з невиношування і розвитку ускладнень перебігу вагітності. Тому тактика ведення I триместра вагітності цієї групи пацієнток має бути направлена на профілактику, раннє виявлення і лікування загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції і гестозу. При неускладненому перебігу вагітності проводиться корекція в амбулаторних умовах, за показаннями пацієнтки госпіталізуються в стаціонар.

Комплексний підхід до ведення вагітних високої групи ризику дозволяє знизити частоту невиношування. В такому разі успіхом лікування можна вважати не лише досягнення вагітності, але і благополучний її перебіг з подальшим народженням здорової дитини. Народження здорових дітей становило 98,1%.

Prophylaxis of early losses of pregnancy, analysis of motion of pregnancies and results of births for women from hyperandrogenism **S. Yu. Vdovichenko, Yu. M. Lakhno**

The objective: to develop the algorithm of prophylaxis of early losses of pregnancy, obstetric and perinatal pathology for women from hyperandrogenism.

Materials and methods. We are inspect 380 patients with violation of generative function (infertility is primary, second, early losses of pregnancy) on a background the clinical and biochemical displays of hyperandrogenism. In research appeared plugging criteria: violation of generative function (infertility, early losses of pregnancy) and clinical displays of hyperandrogenism. Initially all 380 investigated patients parted on two groups depending on concomitant obesity, as visceral adipose tissue plays not only an important role in the biosynthesis of sexual steroids but also to development of peripheral insulinoreistance and, as a result, hyperinsulinemia.

Group I – 163 patients from hyperandrogenism and by normal mass of body (body mass index < 25) in age from 23 to 35 years, middle age made $27,5 \pm 2,5$ years. Group II – 217 patients from hyperandrogenism and by visceral obesity in age from 24 to 36 years, middle age made $28,1 \pm 2,1$ years. A control group was made 30 practically healthy women of reproductive age (middle age $27,9 \pm 1,9$ years), from them 15 – with normal mass of body (body mass index < 25, middle age $27,2 \pm 1,8$ years) and 15 – from exogenic-constitutional obesity (body mass index > 25, middle age $26,7 \pm 2,1$ years).

At an inspection studied complaints and anamnesis of disease, and then conducted the extraclinical and special methods of research.

Results. Pregnancies made off urgent births in 312 (98,1%). At the analysis of methods of delivery for women from hyperandrogenism the high percent of operations is marked caesar section – 107 (33,6%). Certificates served as: persistent weakness of childbirth which is not added to medicinal therapy (18,7%), anatomic narrowing of pelvis, wrong position of fetus (4,7%), heavy gestosis (7,3%).

Last 73 (68%) operative delivery is conducted pregnant on the sum of relative certificates, taking into account duration of infertility in anamnesis. 2 pregnant pre-schedule delivery was needed: 1 – concerning decompensation of placenta dysfunction in a term 34–35 weeks pregnancies, and 1 – concerning a heavy gestosis which does not respond to treatment in a term 36–37 weeks pregnancies. The state of new-born was estimated on the set parameters. In the inspected groups of cases of mortinataly discovered it was not. Children gave birth with an estimation after a scale Apgar 8–10 points, by middle mass 3240 ± 280 g. Defects of development of fetuses discovered it was not.

Conclusions. Pregnancy which came for patients from hyperandrogenism after treatment of infertility and especially after induction of ovulation, behaves to the group of high risk on miscarriage and development of complications of motion of pregnancy. Therefore tactician of conduct I to the trimester of pregnancy of this group of patients must be directed on a prophylaxis, early exposure and treatment of threat of terminating pregnancy, placenta dysfunction and gestosis. At uncomplicated of pregnancy is conducted correction in ambulatory terms, on the testimonies of patient hospitalized in permanent establishment.

The complex going near the conduct of pregnant of high group of risk allows to reduce frequency of miscarriage. At that rate it is possible to consider not only achievement of pregnancy success of treatment but also happy to its motion with subsequent birth of healthy child. That, birth of viable children was 98,1%.

Keywords: hyperandrogenism, losses of pregnancy, obstetric and perinatal pathology, prophylaxis.

Відомості про авторів

Вдовиченко Сергій Юрійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-9205-510X; e-mail: vdovichenki@gmail.com

Лакно Юлія Михайлівна – Національний університет охорони здоров'я імені України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7401-5841; e-mail: brakova.yuliya@gmail.com

Information about the authors

Vdovychenko Serhij Yu. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-9205-510X; e-mail: vdovichenki@gmail.com

Lakhno Yuliya M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine

ORCID: 0000-0002-7401-5841; e-mail: brakova.yuliya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril.* 2017;87(3):569–72.
2. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:453–62.
3. Beccary Y, Lucas J. Tocolysis with nifedipine: its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil.* 2021;39:483–7.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020 Jun;40(6):833–43.
5. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from European association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(17):2011–30.
6. Garfield R. E, William L. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;26(3):289–95.
7. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(2):249–60.
8. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):814–8.
9. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour. *Curr Pharm Des.* 2019;25(5):577–92.
10. Mains L.M., Lathi R.B., Burney R.O. Serum total testosterone levels in a patient with late onset 21-hydroxylase deficiency. // *Fertil Steril.* 2017;97(5):1212.