

В.В. Камінський, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Л.І. Сегедій, Львівський обласний клінічний перинатальний центр, **В.В. Суменко**, Український державний інститут репродуктології

Ефективність атосибану в профілактиці передчасних пологів при багатоплідній вагітності після запліднення *in vitro* та переносу ембріонів у порожнину матки

Упродовж останніх десятиліть на шляху подолання безплідності найбільш значних досягнень здобуто завдяки впровадженню в практику лікування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте закономірність неминучості різного ступеня значущості несприятливих наслідків кожного нововведення поширилась і на ДРТ.

Одним із суттєвих несприятливих наслідків ДРТ сьогодні вважається збільшення частоти настання багатоплідної вагітності (БВ) після застосування запліднення *in vitro* (ЗІВ) та переносу ембріонів (ПЕ) у порожнину матки. Адже багатопліддя належить до гестації високого ступеня ризику, оскільки розвиток двох або більшої кількості плодів висуває підвищені вимоги до жіночого організму, компенсаторні можливості якого не завжди можуть забезпечити нормальний перебіг та сприятливе завершення БВ. Це зумовлено суматією обтяжливого впливу на жіночий організм як застосованого методу ДРТ, насамперед ЗІВ та ПЕ [6, 10], так і самого багатопліддя [4, 8].

Попри суттєві досягнення щодо вивчення проблемних питань БВ після ЗІВ та ПЕ [6-8, 10], суттєвого удосконалення вимагає профілактика загрози переривання бажаної вагітності, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку плодів, антенатальних утрат та несприятливого перебігу неонатального періоду в новонароджених [4, 11].

Із несприятливих наслідків гестаційного процесу в разі БВ після ЗІВ та ПЕ на особливу увагу заслуговують передчасні пологи та пов'язані з ними перинатальні втрати. Для запобігання передчасних пологів традиційно застосовують токолітичні засоби різного механізму дії. Оскільки жоден з них повністю не відповідає вимогам клінічних потреб, безперечна доцільність проведення наукових досліджень відповідної цілеспрямованості.

В умовах сьогодення використовують токолітичні засоби, які безпосередньо інгібують скоротливу діяльність матки (бета-2-адреноміметики, альфа-2-адреноміметики, нейротропні та міотропні спазмолітики, антагоністи іонів кальцію, магнію сульфат, інгібітори фосфодіестераз, антагоністи серотонінових рецепторів, блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, антагоністи рецепторів окситоцину тощо), а також інгібітори маткових скорочень опосередкованої дії (прогестерон, серотонін; інгібітори біосинтезу простагландинів, вивільнення окситоцину; антагоністи бензодіазепамових рецепторів) [14].

Із нових засобів профілактики невиношування вагітності нашу увагу привернув атосибан – конкурентний антагоніст людського окситоцину. Це синтетичний пептид – блокатор окситоцину на рівні рецепторів. Селективно зв'язуючись із рецепторами окситоцину, атосибан сповільнює частоту маткових скорочень та знижує тонус міометрія. Оскільки щільність рецепторів окситоцину на мембранах клітин гладеньких м'язів напередодні пологів збільшується, чутливість їх до фізіологічних концентрацій окситоцину зростає. Аналогічна закономірність виявляється і в разі передчасних пологів [14].

Завдяки зменшенню під дією атосибану скоротливої здатності матки відтермінуються пологи та забезпечується можливість подальшого внутрішньоматкового дозрівання плода, що суттєво впливає на перинатальні показники.

Атосибан є діючою речовиною препарату Трактоцил. Попри наявність численних зарубіжних публікацій щодо ефективності Трактоцилу в профілактиці невиношування, в Україні цей препарат зареєстровано та дозволено до використання у 2008 р. (наказ МОЗ України № 485 від 21 серпня 2008 р.) [16, 18-20].

Оцінка ефективності Трактоцилу передбачає необхідність пошуку інформативних параклінічних тестів моніторингу перебігу гестаційного процесу, включаючи визначення провісників загрози передчасних пологів.

Саме тому в даному дослідженні крім загальноприйнятих тестів індикації розладів гормонального гомеостазу, характерних для передчасних пологів, вважали за доцільне провести динамічні кольпоцитологічні дослідження.

Мета роботи – вивчити ефективність Трактоцилу в профілактиці передчасних пологів при БВ після ЗІВ та ПЕ; оцінити інформативність змін показників кольпоцитограми в прогнозуванні передчасних пологів та визначенні ефективності застосованого методу превентивного лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 28 вагітних з ознаками передчасних пологів при БВ двійнею після ЗІВ та ПЕ, що виникли на 23-33 тиж гестації.

Критеріями включення в досліджувану групу були: регулярні маткові скорочення (4 перейми протягом 30 хв), відкриття шийки матки від 0 до 3 см у жінок, що народжували вперше, та на 1-3 см у разі повторних пологів. У дослідження не включено вагітних із трьома та більшою кількістю плодів; передчасним розривом плодового міхура, кров'янистими виділеннями з піхви, гіпертензією, пре-еклампсією, фетоплацентарною недостатністю, ознаками уrogenітальних інфекцій, самовільною чи артифікаційною редукцією ембріонів.

Використані такі методи дослідження: клінічні, лабораторні (загальні аналізи крові та сечі), розгорнутий біохімічний аналіз крові (іонограма, протеїнограма; рівень креатиніну, сечовини, білірубину та його фракцій, активність АЛТ та АСТ у сироватці крові), коагулограма, бактеріологічні, серологічні та специфічні високочутливі (ІФА та ПЛР) методи діагностики ВІЛ-інфекції, гепатитів В і С, інфекцій TORCH-комплексу та інших інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (ПППШ), гормональні (естрадіол, прогестерон); імунологічні (еритроцитарні антигени системи АВ0 та Rh-фактор, антифосфоліпідні антитіла); а також інструментальні методи (УЗД-моніторинг та доплерографія).

Крім перелічених лабораторних та інструментальних методів моніторингу за перебігом вагітності, стан гормонального гомеостазу на послідовних етапах гестації оцінювали за даними інформативного, безпечного, простого щодо виконання кольпоцитологічного дослідження [1-3]. Доцільність проведення динамічних кольпоцитологічних досліджень у плані моніторингу перебігу вагітності базується на доведеному корелятивному зв'язку між рівнем жіночих статевих гормонів у сироватці крові та характером змін кольпоцитограм [1, 3, 12, 13].

Зміни показників кольпоцитограми визначаються варіантом та ступенем виразності проліферації епітелію слизової оболонки піхви, що розвиваються під впливом гормонів яєчників, меншою мірою – кори наднирників. Матеріал для кольпоцитологічного аналізу забирали за допомогою шпателя Ейра з верхньобокових склепінь піхви та переносили на предметне скло. Для фіксації мазка використовували суміш Нікіфорова (96% етиловий спирт та наркозний ефір у співвідношенні 1:1). Фарбування мазків здійснювали поліхромним методом за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко [9]. Пофарбовані мазки досліджували під мікроскопом при збільшеннях у 200, 400 і 1000 разів.

Для оцінки ефективності Трактоцилу в профілактиці передчасних пологів при БВ після ЗІВ та ПЕ з 28 обстежених сформовано дві рівнозначні щодо вихідних даних групи. В основну (I) групу включено 13 вагітних, яким після появи перелічених вище ознак передчасних пологів призначено Трактоцил. У 15 вагітних контрольної (II) групи в аналогічній ситуації для профілактики передчасних пологів застосовано бета-2-адреноміметик гексопреналін.

Вивчення порівняльної ефективності Трактоцилу та гексопреналіну проведено за даними співставлення трьох важливих термінів пролонгування вагітності: більше 48 год,

понад 7 днів, а також понад 14 днів. Інформативність кольпоцитологічних досліджень щодо прогнозування перебігу вагітності визначено шляхом співставлення вмісту прогестерону та естрадіолу в сироватці крові з варіантами змін кольпоцитограм, що виявлялися у вагітних у разі появи клінічних ознак передчасних пологів і на наступних етапах динамічних спостережень.

Результати дослідження та їх обговорення

Усім 28 пацієнткам перед лікуванням безплідності методом ЗІВ та ПЕ було проведено комплексне обстеження, регламентоване чинними директивними документами (наказ МОЗ України № 711 від 23.12.2008).

Аналізуючи дані соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу, вихідних результатів клінічного обстеження, показників комплексних лабораторних та інструментальних досліджень, з'ясовано наступне.

Вік пацієнток коливався в широких межах – від 24 до 39 років. Тривалість безплідності – від 2 до 15 років. Первинна безплідність спостерігалась у 13 (46,4%) жінок, вторинна – у 15 (53,6%). У структурі безплідності переважав трубноперитонеальний фактор – у 18 (64,3%) жінок. Чоловічий фактор як єдина причина безплідності виявлено у 3 (10,7%) випадках. У 7 (25%) випадках констатовано поєднання кількох причин безплідності. Із фонових гінекологічних захворювань домінував хронічний сальпінгоофорит – у 13 (46,4%) пацієнток. У 3 (10,7%) жінок анамнестично спостерігалась олігоменорея. Перенесли гінекологічні операції 7 (25%) пацієнток в об'ємі: тубектомія – 3, резекція яєчників – 2, гістероскопія – 2. У 3 (10,7%) вагітних в анамнезі спостерігалось два і більше викиднів.

У всіх 28 пацієнток БВ двійнею з біхоріальним типом плаценталії діагностовано на 5-7-му тижнях вагітності. Загроза переривання вагітності в I триместрі спостерігалась у 20 (71,4%) жінок.

Для оцінки ефективності Трактоцилу в профілактиці передчасних пологів при БВ після ЗІВ та ПЕ з 28 обстежених сформовано дві групи, що істотно не відрізнялися за переліченими вище вихідними характеристиками.

У вагітних I (основної) групи для пролонгування вагітності після появи ознак передчасних пологів застосовано Трактоцил. Початкову дозу препарату, що становить 6,75 мг, вводили внутрішньовенно болюсно протягом 1 хв. Безпосередньо після цього протягом 3 год продовжували внутрішньовенне крапельне введення Трактоцилу в дозі 300 мкг/хв. Завершувальний етап лікування Трактоцилом включав подальше внутрішньовенне крапельне введення препарату протягом 24-45 год у меншій дозі, а саме – 100 мкг/хв. Відтак повна доза Трактоцилу, застосованого на курс лікування, становила 330 мг.

Жінкам II (контрольної) групи для пролонгування вагітності призначено бета-2-адреноміметик гексопреналін. Препарат у дозі 10 мкг (2 мл), розведений у 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 5-10 крапель на хвилину. Зазначимо, що цей метод токолітичної терапії рекомендований директивним документом, затвердженим наказом МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.

З метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода під час проведення токолітичної терапії вагітним обох груп вводили дексаметазон внутрішньом'язово через кожні 12 год у дозі 6 мг протягом 2 днів. Сумарна доза дексаметазону для профілактики РДС плода становила 24 мг.

Після співставлення використаних нами показників ефективності токолітичної терапії в групах порівняння з'ясовано наступне. Пролонгувати вагітність протягом 48 год та більше вдалося у 12 із 13 (92,3%) вагітних основної групи та відповідно у 13 із 15 (86,7%) вагітних контрольної групи. Це свідчить про ефективність як Трактоцилу, так і гексопреналіну в плані пролонгування БВ після ЗІВ та ПЕ

Продолжение на стр. 20.

В.В. Камінський, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, **Л.І. Сегедій**, Львівський обласний клінічний перинатальний центр, **В.В. Суменко**, Український державний інститут репродуктології

Ефективність atosибану в профілактиці передчасних пологів при багатоплідній вагітності після запліднення *in vitro* та переносу ембріонів у порожнину матки

Продовження. Початок на стор. 19.

на короткий термін. Навіть таке короткотривале пролонгування вагітності дає змогу провести профілактику РДС плода, що, безперечно, позитивно впливає на перинатальні наслідки. Зазначимо, що статистично достовірної різниці між показниками, що відображають частоту пролонгування вагітності протягом 48 год та більше, у групах порівняння немає (92,3 проти 86,7%; $p > 0,05$).

Не виявлено також статистично достовірної різниці в групах порівняння між показниками пролонгування вагітності протягом понад 7 діб (76,9 проти 73,3%; $p > 0,05$). Однак, за даними наших спостережень, перевагу токолітичної ефективності Трактоцилу можна підтвердити більшою частотою пролонгування вагітності на період, що перевищує 14 діб (76,9 проти 60%; $p < 0,05$).

Слід водночас наголосити, що на тлі застосування гексопреналіну в усіх 15 вагітних контрольної групи спостерігалися окремі або поєднані, різні щодо характеру та ступеня виразності прояви побічної дії препарату: тахікардія – у 14 (93,33%), відчуття тривоги – у 9 (60%), головний біль – у 7 (46,67%), нудота – у 6 (40%), блювання – у 3 (20%). Стійкість перелічених проявів побічної дії гексопреналіну в переважній більшості вагітних визначала необхідність застосування відповідних корекційних заходів. Варто також ураховувати схильність до гіперволемічних станів при БВ, що підвищує ризик розвитку набряку легень у разі застосування бета-агоністів. Зазначимо водночас, що в жодній з 13 пацієнток основної групи істотних проявів побічної дії Трактоцилу не констатовано. У деяких країнах Трактоцил вважають токолітиком першої лінії в разі передчасних пологів при БВ [15, 17].

У разі визначення інформативності змін кольпоцитограм при появі клінічних ознак передчасних пологів

та на наступних етапах пролонгування вагітності проведені відповідні дослідження.

У разі появи клінічних ознак передчасних пологів у всіх 28 обстежених одержано однотипні зміни кольпоцитограм. Переважали прекоРНіфікаційний та коРНіфікаційний типи мазків, що свідчить про посилення естрогенного впливу [5]. Підраховуючи 200-400 клітин, визначали каріопікнотичний та еозинофільний індекси (КІ та ЕІ).

КІ – це відношення всіх поверхневих клітин з пікнотичним ядром до загальної кількості клітин у мазку. Цей індекс характеризує естрогенну насиченість організму, оскільки тільки естрогенні гормони викликають проліферативні зміни слизової оболонки піхви, зумовлюючи конденсацію хроматинової структури ядра епітеліальних клітин.

ЕІ – це процентне відношення всіх зрілих поверхневих клітин з еозинофільним забарвленням цитоплазми до загальної кількості клітин у мазку. Еозинофільне забарвлення цитоплазми поверхневих клітин також свідчить про естрогенний вплив.

У вагітних, яких ми спостерігали, після появи клінічних ознак передчасних пологів ЕІ та КІ суттєво підвищувалися, сягаючи 50% (рис. 1, 2).

Виявлено узгодженість змін показників кольпоцитограми з характером та ступенем виразності гормонального дисбалансу, визначеного за вмістом у сироватці крові естрадіолу та прогестерону. Так, у 26 із 28 (92,9%) вагітних рівень естрадіолу перевищував верхню межу коливань цього показника в разі фізіологічного перебігу вагітності у відповідні терміни. При цьому у 25 із 28 (89,3%) вагітних констатовано водночас зниження вмісту прогестерону.

У випадках пролонгування вагітності понад 7 та 14 діб спостерігалася чітка тенденція щодо нормалізації гормонального гомеостазу. Це віддзеркалювалося відповідними змінами показників кольпоцитограми: мазки, взяті

в жінок із прогресуючою вагітністю, кардинально відрізнялися від одержаних на тлі клінічних ознак передчасних пологів. При цьому виявлявся здебільшого навікулярний тип мазка (рис. 3), представлений човноподібними клітинами з ексцентрично розташованими, дещо гіперхромними прерікнотичними ядрами; краї базофільної цитоплазми потовщені, за розміром близькі до серединних клітин. Часто спостерігалася помірна кількість паличок Додерляйна. Клітини поверхневих та нижніх шарів епітелію відсутні, що характерно для нормального перебігу вагітності.

На тлі пролонгування вагітності, крім навікулярного, спостерігався також цитолітичний тип мазка: ознаки активного цитолізу клітин та велика кількість паличок Додерляйна. Поверхневі клітини епітелію не змінені. Цитолітичний тип мазка також характерний для нормального перебігу вагітності (рис. 4).

Висновки

1. У разі появи ознак передчасних пологів у жінок із БВ після ЗІВ та ПЕ доцільне застосування Трактоцилу – конкурентного антагоніста рецепторів окситоцину, який у порівняльному дослідженні із бета-2-адреноміметиком гексопреналіном продемонстрував достовірно співставну токолітичну ефективність за термінами 48 год та більше, а також понад 7 діб.

2. Перевагу токолітичної ефективності Трактоцилу порівняно з гексопреналіном підтверджує достовірно більша частота пролонгування вагітності за терміном понад 14 діб (76,9 проти 60%; $p < 0,05$).

3. Перевагу переносимості Трактоцилу порівняно з гексопреналіном підтверджує практична відсутність побічних ефектів у пацієнток протягом лікування.

4. Кольпоцитологічні дослідження є простим та інформативним тестом моніторингу за перебігом БВ після ЗІВ та ПЕ; зміни кольпоцитограм, що розвиваються у разі появи ознак передчасних пологів та на тлі пролонгованої вагітності, корелюють з характерними для цих станів розладами гормонального гомеостазу.

5. Висока токолітична ефективність Трактоцилу за практичної відсутності побічної дії в разі застосування дають можливість вважати його препаратом вибору профілактики передчасних пологів при БВ після ЗІВ та ПЕ.

Література

1. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 367 с.
2. Арсеньева М. Г. Основы гормональной цитологической диагностики в гинекологии. – Л.: Медгиз, 1963. – 184 с.
3. Базарнова М.А. Принципы гормональной кольпоцитодиагностики: Мет. рекомендації / М.А. Базарнова, Т.Д. Травяно, І.Д. Заїка та ін. – К., 1985. – 21 с.
4. Вдовиченко Ю.П. Ткаченко А.В. Сучасне відношення до проблеми багатоплідної вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 3. – С. 114-118.
5. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопія: Монографія / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Суменко. – К.: Гидромакс, 2004. – 116 с.
6. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: МИА, 2002. – 782 с.
7. Мозгова О.М. Дозозалежний ефект препарату Магне В6 в корекції та профілактиці невиношування вагітності після екстракорпорального запліднення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 5. – С. 111-116.
8. Романенко Т.Г., Завадская О.Ю. Особенности течения беременности и родов при многоплодной беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – №1(17). – С. 67-69.
9. Руденко А. В. Цитологическая диагностика ранних раковых поражений шейки матки: Вопросы цитологической диагностики рака. Ученые записки, т. 3. – К.: Госмедиздат УССР, 1952. – С. 94-104.
10. Сидельникова В.М. Особенности гестационного процесса после ЭКО+ПЭ/В.М. Сидельникова, Б.В. Леонов, З.С. Ходжаева, М.Б. Стрельченко // Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 26-27.
11. Сидельникова В.М. Угрожающие преждевременные роды – тактика ведения // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 66-68.
12. Суханова А.А. Особенности гормонального статуса та можливості його корекції при дисплазії епітелію шийки матки // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 5. – С. 45-46.
13. Травяно Т.Д., Я.П. Сольський. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. – К.: Здоровье, 1989. – 224 с.
14. Цыпкун А.Г. Фармакологические аспекты применения токолитиков в акушерской практике. – Проблемы репродукции. – 2006 – № 2. – С. 80-90.
15. Helmer H. Frequently asked questions on tocolitics – BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology. – March 2005. – Vol. 112, Supplement 1, pp. 94-96.
16. Moutquin J.M. Clinical Significance of Atosiban in the Treatment of Preterm Labour. – The First World Congress On: Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Prague, Czech Republic – 1999.
17. Petraglia F. Prevention and management of preterm labour / G.H. Visser. – The Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, May 2009; 22(S2): 24-30.
18. Steer P. Atosiban – A Specific Evolution for the Management of Preterm Labour / P. Steer. – The First World Congress On: Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Prague, Czech Republic. – 1999.
19. The Worldwide atosiban versus betaagonists study group / Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labour. – British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – February 2001. – Vol.108, pp. 133-142.
20. Valenzuela G.L. Maintenance treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban / G.L. Valenzuela, L.Sanches-Ramos, R.Romero // Am J Obstet Gynecol. – 2000 May. – V. 182 (5). – P. 1184-90.

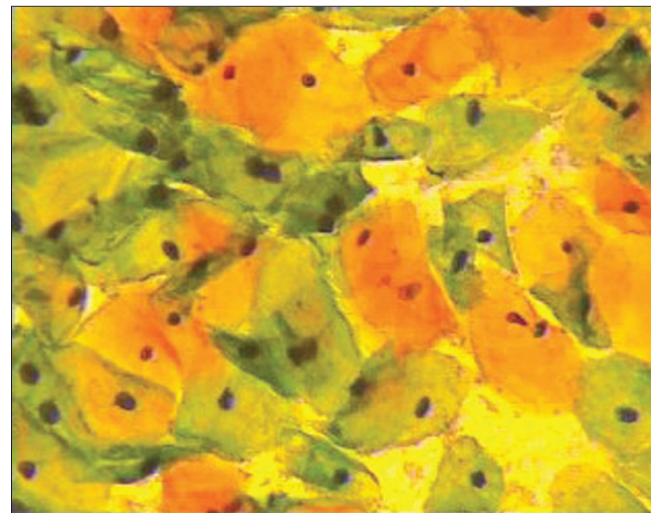


Рис. 1. ПрекоРНіфікаційний тип мазка. ЕІ та КІ високі. Цитограма. Фарбування за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко; зб. $\times 200$

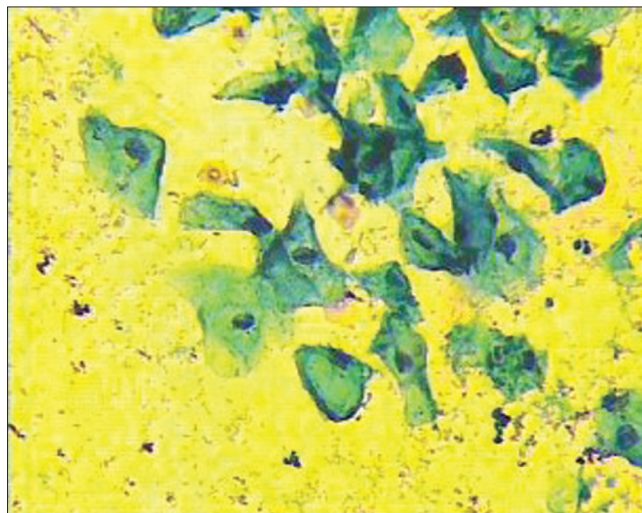


Рис. 3. Навікулярний тип мазка. Цитограма. Фарбування за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко; зб. $\times 200$

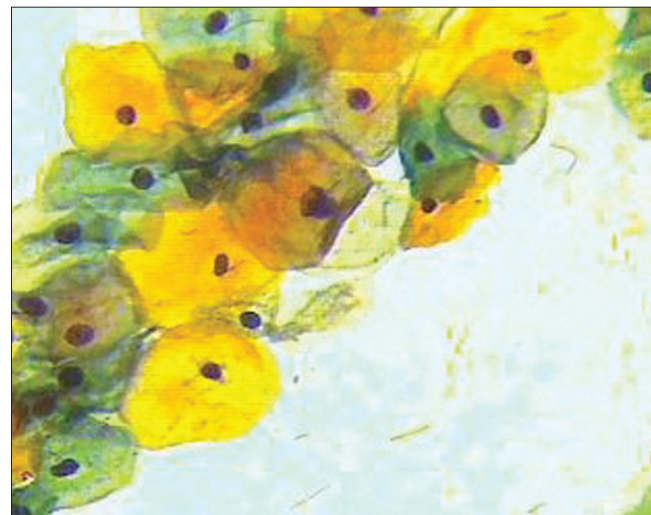


Рис. 2. Корніфікаційний тип мазка. ЕІ та КІ перевищують 50%. Цитограма. Фарбування за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко; зб. $\times 200$

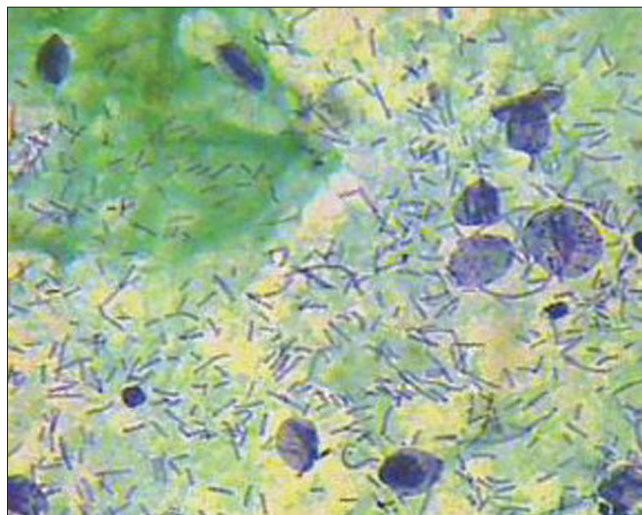


Рис. 4. Цитолітичний тип мазка. Цитограма. Фарбування за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко; зб. $\times 1000$