

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.39-021.3-02-07-085+612.63.031.3:577.21

*О.П. Гнатко, О.С. Кривонустов**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ ТЕРАПІЇ
ЗАГРОЗЛИВОГО АБОРТУ НА ПІДСТАВІ КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНОГО ПІДХОДУ
З УРАХУВАННЯМ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ rs590688**

Обстежено 95 жінок репродуктивного віку в терміні вагітності 8–16 тижнів з діагнозом загрозливий аборт, які отримували прогестеронову терапію різних режимів. Шістдесят сім жінок отримували прогестеронову терапію без урахування SNP PGR rs590688. Двадцять вісім жінок отримували прогестеронову терапію на основі клініко-генетичного підходу. У жінок із загрозливим абортom прогестеронова терапія, яка здійснювалася на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням SNP PGR rs590688, призводила до зменшення тривалості гормональної терапії і більш швидкого зникнення клінічних проявів: в 1,4 раза скорочувалася тривалість лікування ($W = 841,5$, $p < 0,001$), в 1,7 раза швидше зникали болі ($\chi^2 = 10,89$; $p < 0,001$) і в 1,9 раза швидше припинялися кров'янисті виділення ($\chi^2 = 6,94$; $p < 0,05$).

Ключові слова: загрозливий аборт, поліморфізм гена рецептора прогестерону, прогестеронова терапія.

Загроза абортy є ускладненням перебігу вагітності майже у 25 % жінок [1, 2]. З огляду на від'ємне співвідношення народжуваності та смертності в Україні мають бути вжиті максимальні зусилля щодо збереження кожної вагітності [3]. Виникнення загрозливого абортy зумовлюють інфекційні, анатомічні, гормональні та генетичні чинники [4]. Протягом останнього часу значну роль у розвитку та перебігу загрози переривання вагітності приділяють генному поліморфізму [4, 5]. Саме алельний поліморфізм (SNP) гена рецептора прогестерону (PGR) є одним з перспективних для вивчення. SNP PGR визначає різну активність рецепторної функції PGR, що зумовлює різну активність рецептора, яка викликає зміну чутливості до ендogenous прогестерону і може бути показником ефективності лікування [6–9]. Дослідження М. Су [7] показало, що SNP PGR rs590688 (C/G) статистично значущо асоціюється з ризиком виникнення звичного неви-

ношування вагітності. Підвищення ефективності терапії загрозливого абортy шляхом впровадження персоніфікованої прогестеронової терапії з урахуванням SNP PGR є актуальним.

Метою даного дослідження було визначення ефективності прогестеронової терапії жінок із загрозливим абортom на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688.

Матеріал і методи. До дослідження було залучено 95 жінок активного репродуктивного віку в терміні вагітності 8–16 тижнів, які були госпіталізовані в гінекологічне відділення Київського міського пологового будинку № 6 з клінічними ознаками загрозливого абортy. Діагноз загрозливого абортy встановлювали відповідно до наказу МОЗ України від 03.11.08 р. № 624 з урахуванням наявності болю внизу живота та/або кров'янистих виділень зі статевих шляхів при підтвердженні факту вагітності пацієнтки.

Критерії включення пацієнтів до даного дослідження: репродуктивний вік, самостійна одноплідна вагітність, ознаки загрозового аборт, наявність інформованої письмової згоди. Критерії невключення: багатоплідна вагітність, аномалії розвитку статевих органів, важка екстрагенітальна патологія, ознаки гострої інфекції, наявність протипоказань до застосування препарату натурального мікронізованого прогестерону.

Ефектом лікування вважалось зникнення болю, відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та наявність прогресування вагітності.

Всі пацієнтки отримували прогестеронову терапію, підходи до якої були визначені на підставі попередньо проведеного нами дослідження ефективності прогестеронової терапії у жінок із загрозовим аборт в залежності від поліморфізму гена рецептора прогестерону. Так, SNP PGR rs590688 за рахунок мажорного алелю (C) статистично значуще показав себе предиктором більш важкого клінічного перебігу загрозового аборт та низької ефективності лікування натуральним мікронізованим прогестероном.

Шістдесят сім пацієток із загрозовим аборт отримували прогестеронову терапію без урахування алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону. Стартова доза натурального мікронізованого прогестерону – по 100 мг 3 рази на добу перорально. При посиленні болю та/або збільшенні кількості кров'янистих виділень зі статевих шляхів, або відсутності очікуваного ефекту від терапії протягом 7 діб дозу натурального мікронізованого прогестерону збільшували – по 200 мг 3 рази на добу перорально.

Двадцять вісім пацієток із загрозовим аборт отримували прогестеронову терапію, дозування якої обиралося з урахуванням SNP PGR rs590688. Ці пацієнтки були розподілені на дві підгрупи на підставі клініко-генетичного підходу, що включав оцінку варіанта генотипу, інтенсивності больового синдрому та кількості кров'янистих виділень. На момент госпіталізації жінок у стаціонар, до встановлення алельного варіанта SNP PGR rs590688 (C/G), стартово усім призначався натуральний мікронізований прогестерон по 100 мг 3 рази на добу перорально, в разі наявності болю за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) понад 4 бали та/або рясних кров'янистих виділень зі статевих шляхів – по 200 мг 3 рази на добу перорально.

На 2-гу добу від моменту госпіталізації, відразу після отримання даних про генотип за SNP PGR rs590688 (C/G), відбувався розподіл до 1-ї або 2-ї підгрупи та здійснювалася корекція дози натурального мікронізованого прогестерону (призначення по 200 мг 3 рази на добу перорально) або залишалась його стартова доза (по 100 мг 3 рази на добу перорально). Лікування продовжувалося в обраній дозі щонайменше 7 днів.

До 1-ї підгрупи було включено 15 жінок із загрозовим аборт, які мали гетерозиготу CG або мінорну гомозиготу GG за поліморфізмом PGR rs590688 (C/G) та/або больовий синдром за ЦРШ до 4 балів включно, та/або у яких були відсутні або мали місце помірні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Доза натурального мікронізованого прогестерону становила 100 мг 3 рази на добу перорально. У разі посилення болю та/або збільшення кількості кров'янистих виділень зі статевих шляхів, або відсутності очікуваного ефекту від терапії протягом 7 діб доза прогестерону збільшувалася до 200 мг 3 рази на добу перорально.

Другу підгрупу склали 13 жінок із загрозовим аборт, які мали мажорну гомозиготу CC за поліморфізмом PGR rs590688 (C/G) та/або больовий синдром за ЦРШ понад 4 бали, та/або у яких були наявні рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Для пацієток цієї підгрупи доза натурального мікронізованого прогестерону склала 200 мг 3 рази на добу перорально.

Ефективність прогестеронової терапії оцінювалася швидкістю досягнення клінічного ефекту, а саме припинення болю, зникнення кров'янистих виділень та загальною тривалістю лікування до досягнення ефекту.

Всім пацієткам, згідно наказу МОЗ України від 20.12.03 р. № 620, крім загальноклінічних методів обстеження, проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу (підтвердження маткової вагітності, визначення її терміну, визначення наявності ретрохоріальної гематоми та ін.) на апараті Aloka SSD-1700 (Японія).

Для оцінки інтенсивності болю проводилось анкетування за допомогою ЦРШ, яка заснована на методиці вербальної описової шкали оцінки болю (F.Gaston-Johansson et al., 1990). При госпіталізації оцінювалася відсутність або наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів, які при їх наявності розглядалися як «помірні» або «рясні».

Оцінювались рівні гормонів: естрадіолу, прогестерону, пролактину (ELISA, DRG Instruments GmbH, Німеччина).

Для визначення поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 (C/G) використовували молекулярно-генетичні дослідження. Визначення SNP PGR проводили в два етапи. Першим було виділення ДНК біологічного матеріалу з букального епітелію. Цей матеріал збирали за допомогою зонда Jiangsu Suyun Medical Materials Co., Ltd (Китай). Для отримання ДНК з будь-якого біологічного матеріалу використовували набір реагентів NeoPrep50 DNA «НЕОГЕН» (Україна). Отримана ДНК безпосередньо використовувалась для проведення полімеразної ланцюгової реакції. SNP PGR rs590688 (C/G) визначали із застосуванням TaqMan® SNP Assay C_997600_10 та 7500 Fast Real-time PCR System Applied Biosystems, Foster City (США). Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація – 92 °C, 15 с, гібридизація та елонгація – 60 °C, 1 хв), після чого проводили аналіз дискримінації алелей.

Аналіз результатів був проведений за допомогою статистичного пакета SPSS (версія 22) з використанням статистичного середовища R (версія 3.2). Дані представлені ($M \pm m$) та ($Me \pm m$) (95% ДІ).

Результати та їх обговорення. Групи пацієнок, які включені в дане дослідження, були порівнянні за віком, ІМТ та клінічними проявами загрозливого абортів.

Середній вік пацієнок, які отримували прогестеронову терапію без урахування клініко-генетичного підходу, складав ($28,6 \pm 0,5$) років. Середній вік настання менархе становив ($13,0 \pm 0,5$) року. Середня тривалість циклу – ($29,3 \pm 0,5$) дня, середня тривалість мenses – ($5,2 \pm 0,2$) дня. Вік початку статевого життя – ($18,7 \pm 0,7$) року. Переважна більшість (62; 92,5 %) пацієнок була у шлюбі. Шістьдесят (90 %) пацієнок характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». Двадцять дві (32,8 %) мали в анамнезі одні пологи, дві (3 %) – двоє пологів, 43 (64,2 %) жінки не мали пологів в анамнезі, 13 (19,4%) пацієнок мали викидень в анамнезі.

На момент госпіталізації біль внизу живота відмічали 65 (97 %) осіб, кров'янисті виділення – 40 (59,9 %). У всіх пацієнок при гінекологічному дослідженні не було виявлено структурних змін шийки матки (закрите

зовнішнє вічко). За даними УЗД, у всіх пацієнок було визначено наявність серцевих скорочень і відповідність розмірів ембріону терміну гестації. У 10 (14,9 %) вагітних діагностувалась ретрохоріальна гематома. За результатами ЦРШ інтенсивність болю на момент госпіталізації становила ($4,0 \pm 0,29$) бали (95% ДІ 3–5).

Рівні статевих гормонів у терміні вагітності 8–12 тижнів були наступними: прогестерон – ($26,1 \pm 1,1$) нг/мл, естрадіол – ($1282,7 \pm 69,2$) пг/мл, пролактин – ($20,2 \pm 1,7$) нг/мл. У терміні вагітності 13–16 тижнів – прогестерон – ($30,0 \pm 1,0$) нг/мл, естрадіол – ($1662,8 \pm 48,0$) пг/мл, пролактин – ($20,7 \pm 2,1$) нг/мл. Отримані рівні естрадіолу, прогестерону та пролактину відповідали референтним значенням для відповідних термінів вагітності.

Середній вік пацієнок, які отримували прогестеронову терапію з урахування клініко-генетичного підходу складав ($28,8 \pm 1,2$) року. Середній вік настання менархе становив ($13,0 \pm 0,6$) року. Середня тривалість циклу складала ($28,3 \pm 0,6$) дня, середня тривалість мenses – ($5,4 \pm 0,6$) дня. Вік початку статевого життя – ($18,9 \pm 0,7$) року. Переважна більшість (25; 89,3 %) пацієнок була у шлюбі. Двадцять шість (92,9 %) пацієнок характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». Сім (25 %) – мали в анамнезі одні пологи, дві (7,1 %) – двоє пологів, одна (3,6 %) – п'ять пологів, 19 (67,9 %) пацієнок не мали пологів в анамнезі, 12 (42,9 %) – мали в анамнезі викидень.

На момент госпіталізації біль внизу живота відмічали 26 (92,6 %) осіб, кров'янисті виділення – 15 (53,6 %). У всіх пацієнок при гінекологічному дослідженні не було виявлено структурних змін шийки матки (закрите зовнішнє вічко). За даними УЗД, у всіх пацієнок було визначено наявність серцевих скорочень і відповідність розмірів ембріону терміну гестації. У 6 (21,4 %) вагітних діагностувалась ретрохоріальна гематома. За результатами ЦРШ, інтенсивність болю на момент госпіталізації становила ($3,0 \pm 0,32$) бали (95% ДІ 2–4).

Рівні статевих гормонів у терміні вагітності 8–12 тижнів були наступними: прогестерон – ($25,7 \pm 2,1$) нг/мл, естрадіол – ($1113,0 \pm 147,3$) пг/мл, пролактин – ($28,6 \pm 1,2$) нг/мл. В терміні вагітності 13–16 тижнів: прогестерон – ($37,9 \pm 1,8$) нг/мл, естрадіол – ($1929,3 \pm 162,4$) пг/мл, пролактин – ($30,0 \pm 3,6$) нг/мл.

Отримані рівні естрадіолу, прогестерону та пролактину відповідали референтним значенням для відповідних термінів вагітності.

При аналізі інтенсивності болю за даними ЦРШ розподіл значень у варіаційних рядах пацієнток, які отримували терапію на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням SNP PGR, і у пацієнток, які отримували терапію без цього урахування, в обох випадках відрізнявся від нормального, $p = 0,03$ за критерієм W Шапіро-Уїлка та $p \leq 0,001$ за критерієм хі-квадрат відповідно.

На момент госпіталізації жінок до гінекологічного відділення інтенсивність болю, за даними ЦРШ, складала $(3,0 \pm 0,32)$ бали (95% ДІ 2–4) у пацієнток, які отримували терапію з урахуванням SNP PGR. Протягом 7 днів застосування розробленої методики прогестеронової терапії біль зник у 26 з 28 пацієнток – 92,9 % (95% ДІ 79,9–99,4). Порівняно з цим у 67 пацієнток, які отримували терапію без урахування SNP PGR, на момент госпіталізації ЦРШ складав $(4,0 \pm 0,29)$ бали (95% ДІ 3–5). Через 7 днів лікування препаратом прогестерону лише у 37 з 67 зникли скарги на біль, що склало 55,2 % (95% ДІ 43,1–67,1). Порівняльний аналіз результатів оцінки зникнення болю протягом 7 днів терапії показав, що при проведенні прогестеронової терапії з урахуванням SNP PGR біль у пацієнток зникав в 1,7 раза швидше ($\chi^2 = 10,89$, $p < 0,001$).

Кров'янисті виділення у пацієнток, яким проводилась прогестеронова терапія з урахуванням SNP PGR, спостерігалися у 15 (53,6 %) осіб, при цьому через 7 днів лікування вони зникли у 14 пацієнток, що склало 93,3 % (95% ДІ 73,7–100). У порівнянні з цим у 67 жінок, яким проводилась прогестеронова терапія без урахування SNP PGR, кров'янисті виділення спостерігалися у 40 (59,7 %) пацієнток. Серед них на 7-й день лікування у 20 пацієнток зникли скарги на кров'янисті виділення зі статевих шляхів, що склало 50 % (95 % ДІ 34,3–65,7). Отже, припинення кров'янистих виділень протягом 7 днів терапії у пацієнток, які отримували лікування з урахуванням SNP PGR, відбувалось в 1,9 раза швидше ($\chi^2 = 6,94$, $p < 0,05$).

При аналізі тривалості лікування розподіл значень у варіаційних рядах пацієнток, які отримували персоналізовану терапію на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням SNP PGR, і у пацієнток, які отримували терапію без цього урахування, в обох випад-

ках відрізнявся від нормального, $p \leq 0,01$ за критерієм W Шапіро-Уїлка і критерієм хі-квадрат $p \leq 0,001$ відповідно.

Тривалість лікування до досягнення клінічного ефекту у пацієнток, які отримували терапію з урахуванням SNP PGR, склала $(5 \pm 0,37)$ дня (95% ДІ 4–6 днів). Тривалість зазначеного лікування у пацієнток без урахування SNP PGR склала $(7 \pm 0,6)$ дня (95% ДІ 6–9). При порівнянні був використаний W-критерій Уїлксона-Манна-Уїтні. Визначено, що тривалість лікування у пацієнток з урахуванням SNP PGR була коротшою в 1,4 раза ($W = 841,5$, $p < 0,001$).

Аналізуючи в динаміці 67 пацієнток, які отримували лікування без урахування SNP PGR, слід зазначити, що у 38 (56,7 %) з них було посилено прогестеронову терапію. Так, у 17 (25,4 %) жінок її посилення з підвищенням дози натурального мікронізованого прогестерону в два рази було спричинено погіршенням клінічного перебігу, а саме посиленням болю внизу живота та/або збільшенням кількості кров'янистих виділень зі статевих шляхів. У 21 (31,3 %) жінки було посилено терапію у зв'язку з відсутністю досягнення ефекту терапії протягом 7 днів лікування, на що вказувало збереження скарг на болі внизу живота та/або наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів. Серед пацієнток, яким проводилось посилення терапії, у 8 (11,9 %) загроза самовільного абортів завершилася викиднем.

Серед 28 жінок, які отримували лікування з урахуванням SNP PGR, були відсутні пацієнтки, котрим необхідно було посилювати терапію, однак у однієї (3,6 %) пацієнтки з 2-ї підгрупи загроза вагітності завершилась викиднем.

Серед побічних ефектів лікування пероральним препаратом натурального мікронізованого прогестерону у жінок із загрозою абортів спостерігалось лише незначне запаморочення через одну–три години після прийому препарату, згідно з анотацією до даного лікарського засобу. Так, це явище було відмічено протягом прийому препарату у однієї (3,6 %) пацієнтки, яка отримувала терапію з урахуванням SNP PGR та у двох (3 %) пацієнток, які отримували терапію без урахуванням SNP PGR. Епізоди запаморочення були короткочасними і зникали при відміні прогестерону по завершенні лікування. При порівнянні частоти побічних реакцій був використаний критерій хі-квадрат. Статистично

значущих відмінностей у частоті виникнення побічних ефектів препарату натурального мікронізованого прогестерону у жінок, які отримували терапію з урахуванням SNP PGR, та у жінок, які отримували терапію без урахування SNP PGR, не було ($\chi^2 = 0,24$, $p = 0,62$).

Висновки

Прогестеронова терапія у жінок із загрозовим аборт, яка здійснюється на підставі

клініко-генетичного підходу з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688, призводить до зменшення тривалості зазначеного лікування в 1,4 раза, прискорення зникнення болю в 1,7 раза та кров'янистих виділень в 1,9 раза. Отже, запропонований підхід до персоніфікованої прогестеронової терапії підвищує ефективність лікування жінок із загрозовим аборт.

Список літератури

1. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98. – P. 1103–1111.
2. Boyle F. Supporting parents following pregnancy loss: a cross-sectional study of telephone peer supporters / F. Boyle, A. Mutch // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2015. – № 15. – P. 291.
3. Зоря О.П. Демографічний стан в Україні в умовах глибокої трансформаційної економічної кризи / О.П. Зоря // *Грані.* – 2015. – № 2 (118), лютий. – С. 89–92.
4. Лихачев В. Практичне акушерство з невідкладними станами / В. Лихачев. – Полтава: Мед. інформ. агентство, 2010. – 720 с.
5. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции : руководство / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
6. Manuck T. Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth / T. Manuck, M. Esplin, J. Biggio // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2016. – № 214. – P. 376.
7. Su M. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population / M. Su, I. Lee, Y. Chen // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – № 28. – P. 239–243.
8. Kryvopustov O. Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery / O. Kryvopustov, V. Dosenko // *Fiziol. Zh.* – 2015. – № 61. – P. 111–119.
9. Romano A. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone / A. Romano, B. Delvoux, D. Fischer // *J. Mol. Endocrinol.* – 2007. – № 38. – P. 331–350.

Е.П. Гнатко, А.С. Кривоустов

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГЕСТЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩЕГО АБОРТА НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА С УЧЕТОМ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА rs590688

Обследовано 95 женщин репродуктивного возраста в сроке беременности 8–16 недель с диагнозом угрожающий аборт, получавших прогестероновую терапию в разных режимах. Шестьдесят семь женщин получали прогестероновую терапию без учета SNP PGR rs590688. Двадцать восемь женщин получали прогестероновую терапию на основании клинико-генетического подхода. У женщин с угрожающим аборт прогестеронозная терапия, которая осуществлялась на основании клинико-генетического подхода с учетом SNP PGR rs590688, приводит к уменьшению продолжительности гормональной терапии и более быстрому прекращению клинических проявлений: в 1,4 раза сокращалась продолжительность лечения ($W = 841,5$; $p < 0,001$), в 1,7 раза быстрее исчезали боли ($\chi^2 = 10,89$; $p < 0,001$) и в 1,9 раза быстрее прекращались кровянистые выделения ($\chi^2 = 6,94$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: угрожающий аборт, полиморфизм гена рецептора прогестерона, прогестеронозная терапия.

O.P. Gnatko, O.S. Kryvopustov

**EFFECTIVENESS EVALUATION OF PROGESTERONE THERAPY OF THREATENED ABORTION
BASED ON CLINICAL APPROACH AND SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM PROGESTERONE
GENE RECEPTOR rs590688**

95 reproductive age women in 8–16 gestation weeks with a diagnosis of threatened abortion took part in this study. 67 women receiving progesterone therapy excluding SNP PGR rs590688. The main group consisted of 28 women which received progesterone therapy based on clinical and genetic approach – 15 women with genotype CG, and 13 women with genotype CC SNP PGR rs590688. Patients with genotype CG, GG received oral natural micronized progesterone 300 mg daily and patients with genotype CC received oral natural micronized progesterone 600 mg daily. The study shows that progesterone treatment of women with threatened abortion which based on clinical and genetic approach reduces a treatment duration in 1,4 times ($W = 841,5$; $p < 0,001$), in 1,7 times faster disappear pain ($\chi^2 = 10,89$; $p < 0,001$) and in 1,9 times faster disappear bleeding ($\chi^2 = 6,94$; $p < 0,05$).

Key words: *threatened abortion, allelic polymorphism of progesterone receptor gene, progesterone treatment.*

Поступила 30.01.17