

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

КРИВОПУСТОВ ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ

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

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ЗАГРОЗЛИВОГО АБОРТУ У ЖІНОК З УРАХУВАННЯМ
АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА
ПРОГЕСТЕРОНУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Гнатко Олена Петрівна,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства і гінекології №2

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Вдовиченко Юрій Петрович,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України, перший проректор

доктор медичних наук, професор
Вовк Іраїда Борисівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН
України», керівник відділення планування сім'ї

Захист відбудеться « ____ » _____ 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (01133, м. Київ, вул. Мечникова, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03680, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, доцент

Є.В. Цема

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальною медико-соціальною проблемою сучасного акушерства і гінекології є ранні репродуктивні втрати (Ю.П. Вдовиченко, 2016). Загрозливий аборт, за вітчизняними та закордонними даними, має місце у 25% усіх вагітностей (І.Б. Вовк, 2016; S. Pfeifer, 2012). Наслідком загрозливого аборту може бути як переривання вагітності, так і її збереження та прогресування, що залежить від особливостей клінічного перебігу та ефективності лікування (О.П. Гнатко, 2017).

На сьогодні задля патогенетичного лікування загрозливого аборту у жінок використовуються препарати прогестерону, ефективність та безпечність яких у лікуванні загрози викидня доведена за даними Європейського клубу прогестинів та Кокранівського огляду (Н.А. Wahabi, 2011; А.Е. Schindler, 2015). Широкого використання набули препарати натурального мікронізованого прогестерону в пероральній та інтравагінальній формах (О.Г. Резніков, 2017; Л.М. Маланчук, 2015; Y.V. Jeve, 2014).

Дія прогестерону реалізується через активацію рецепторів прогестерону, рецепторна відповідь яких може залежати від генетичних варіантів, зокрема, однонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону, що впливає на характер біохімічних процесів в організмі жінки за рахунок зміни афінності рецептора (А. Romano, 2007). Роль поліморфізму гена рецептора прогестерону у невиношуванні вагітності розглядається як один з пріоритетних напрямків в акушерстві в аспекті впливу на ефективність терапії препаратами прогестерону (І.Б. Вовк, 2016; Т.А. Manuck, 2011).

Дослідження зв'язку загрозливого аборту та поліморфізму гена рецептора прогестерону сприятиме прогнозуванню характеру клінічного перебігу та підвищенню ефективності лікування даного ускладнення вагітності та надасть можливість використання в клінічній практиці предикторів цієї відповіді (О.П. Гнатко, 2016; О.В. Трохимович, 2016). Отже, залучення молекулярно-генетичних методів обстеження потрібно для розробки та впровадження нових підходів до ведення пацієток із загрозливим абортom.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Вивчити клінічні та молекулярно-генетичні предиктори реалізації ускладнень вагітності (невиношування, затримки росту плода, прееклампсії) у жінок, які проживають в зонах підвищеного аерогенного ризику і мають порушення репродуктивного здоров'я» (№ державної реєстрації 0114U001356).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування жінок із загрозливим абортom шляхом визначення прогностичних критеріїв клінічного перебігу, обґрунтування та застосування терапевтичних схем лікування препаратом натурального мікронізованого прогестерону з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону.

Завдання дослідження:

1. Визначити у жінок з загрозою абортів та у практично здорових вагітних на підставі госпітальної вибірки питому вагу алельних варіантів поліморфізму гена рецептора прогестерону rs500760 та rs590688.
2. Оцінити ризик розвитку загрозового абортів у жінок при різних варіантах визначеного поліморфізму гена рецептора прогестерону.
3. Визначити у жінок з загрозою абортів при різних варіантах визначеного поліморфізму гена рецептора прогестерону прогностичні критерії клінічного перебігу та відповіді на терапію препаратом натурального мікронізованого прогестерону.
4. Розробити персоніфіковану терапію загрозового абортів на основі клініко-генетичного підходу в залежності від прогнозованої відповіді на її застосування.
5. Впровадити та оцінити ефективність персоніфікованої терапії препаратом прогестерону для поліпшення репродуктивних наслідків у вагітних з загрозовим абортів.

Об'єкт дослідження – загрозовий аборт у вагітних жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – поліморфізми гена рецептора прогестерону rs590688 (C/G), rs500760 (A/G) у практично здорових вагітних та у жінок з загрозою абортів, клінічний перебіг, ефективність лікування препаратом натурального мікронізованого прогестерону.

Методи дослідження: клінічні, анкетування, лабораторні, інструментальні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні визначено у вагітних із загрозовим абортів та у жінок з нормальним перебігом вагітності поліморфізм гена рецептора прогестерону rs500760 (A/G) та rs590688 (C/G). Вперше визначено зв'язок поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 та рівня стресу за шкалою PSS з загрозою викидню. Вперше визначено групу ризику розвитку загрозового абортів у жінок за носійством гомозиготного G-алелю гена рецептора прогестерону rs590688, яке підвищує ризик розвитку даного ускладнення вагітності у 2,5 рази. Вперше в Україні здійснено клініко-генетичний прогноз відповіді на терапію препаратом натурального мікронізованого прогестерону у жінок із загрозовим абортів в залежності від особливостей клінічного перебігу та поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688. Вперше науково обґрунтована стартова доза препарату натурального мікронізованого прогестерону для жінок із загрозовим абортів в залежності від прогнозованої відповіді на зазначену терапію. Уточнено наукове значення визначення рівня прогестерон-індукованого блокуючого фактору в сечі в динаміці лікування жінок із загрозовим абортів.

Практична значимість одержаних результатів. Для формування груп високого ризику щодо розвитку загрозового абортів у вагітних запропоновано здійснювати аналіз SNP PGR rs590688 та рівня стресу за шкалою PSS. Визначено, що важкий клінічний перебіг загрозового абортів асоційований з наявністю у пацієнтки мажорної гомозиготи CC за SNP PGR rs590688. Розроблено та

впроваджено персоніфікований підхід до лікування препаратом натурального мікронізованого прогестерону жінок із загрозливим абортom з урахуванням клініко-генетичного прогнозу відповіді на зазначену терапію.

Результати дослідження впроваджені в роботу Київського міського пологового будинку №6, комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9 Дніпропетровської обласної ради», Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, комунального закладу охорони здоров'я «Харківський міський перинатальний центр», Тернопільської комунальної міської лікарні №2, Івано-Франківського обласного перинатального центру. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом сумісно с науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Дисертантом сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, здійснено забір матеріалу для загальноклінічних, біохімічних, гормональних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, зроблена систематизація, інтерпретація одержаних результатів, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Чернівці, 16-18 жовтня 2014 року), IV Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 15 квітня 2015 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 16-17 квітня 2015 року), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпро, 11-12 листопада 2016 року), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна медицина: актуальні питання» (м. Одеса, 28-29 жовтня 2016 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2017 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 10 статей, 6 тез, отримано патент України на корисну модель. 6 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, з них 3 включені до міжнародних наукометричних баз.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, 2 додатків. Роботу ілюстровано 26 таблицями та 17 рисунками, які займають 6 сторінок. Список літератури містить 210 джерел, які займають 23 сторінки. Додатки займають 4 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 212 жінок, які склали 2 групи: перша досліджувана група – 117 вагітних жінок, які не мали акушерсько-гінекологічної та важкої екстрагенітальної патології на момент включення (досліджувана група 1), з яких було виключено 15 осіб по завершенню періоду спостереження та друга досліджувана група – 95 пацієток з діагнозом «загрозливий аборт».

В залежності від схеми лікування пацієтки другої досліджуваної групи були розподілені на 2 підгрупи: досліджувана підгрупа 2а – 67 пацієток, які отримували терапію без урахування SNP PGR та досліджувана підгрупа 2б – 28 пацієток, які отримували терапію з урахуванням SNP PGR. Тривалість дослідження включала період з 8-16 тижня вагітності до її завершення.

Робота виконувалася з 2015 по 2017 рр. на кафедрі акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, клінічна база – Київський міський пологовий будинок №6. Здійснювалася наукова співпраця з Інститутом фізіології імені О.О. Богомольця НАН України (відділом загальної та молекулярної патофізіології) та Київським національним університетом імені Тараса Шевченка (навчально-науковим центром «Інститут біології та медицини»).

Протокол дослідження пройшов експертизу комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, отримав схвальний висновок та визнаний таким, що відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних досліджень. Дослідження складалося з 2 підготовчих та 3 основних етапів.

Підготовчий етап №1 передбачав аналітичний огляд джерел інформації, вивчення сучасних поглядів на етіологію, патогенез, діагностику та лікування загрозливого абортів. Підготовчий етап №2 включав вибір напряму, визначення мети та завдань дослідження, об'єкта та предмета дослідження, створення методологічної бази дослідження, обґрунтування методів дослідження та їх обсягу. Були розроблені критерії включення, невключення та виключення пацієток у дане дисертаційне дослідження.

Так, для пацієток першої досліджуваної групи (117 жінок) застосовувалися наступні критерії включення: вік від 18 років до 45 років включно; гестаційний вік

даної вагітності 8-16 тижнів; одноплідна вагітність; відсутність загрози самовільного аборту; нормальні рівні естрадіолу та прогестерону в крові на момент включення в дослідження; задовільний соматичний стан; наявність інформованої письмової згоди.

Для пацієнок другої досліджуваної групи (95 осіб) були наступні критерії включення: вік від 18 років до 45 років включно; гестаційний вік даної вагітності 8-16 тижнів; одноплідна вагітність; наявність клінічних ознак загрозливого аборту – болі внизу живота та/або кров'янисті виділення зі статевих шляхів; наявність інформованої письмової згоди.

Основний етап №1 передбачав визначення питомої ваги алельних варіантів PGR rs590688 (C/G), rs500760 (A/G) в обох дослідних групах та проведення оцінки ризику розвитку загрозливого аборту у жінок при різних генотипах за алельним поліморфізмом гена рецептора прогестерону. В цілому, цей етап включав дослідження 212 вагітних. На основному етапі №2 здійснено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, встановлено важкість клінічного перебігу загрозливого аборту з урахуванням SNP PGR rs590688 та rs500760 за допомогою оцінки вираженості болю за ЦРШ, характеристики виділень зі статевих шляхів, наявності або відсутності ретрохоріальної гематоми.

Усі пацієнтки з діагнозом загрози викидню, які відповідали критеріям включення та невключення, отримували стартову дозу натурального мікронізованого прогестерону 300 мг на добу перорально. Критерієм досягнення мети лікування вважалось зникнення болю, відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та наявність прогресування вагітності. Відсутністю ефекту від зазначеної терапії вважалось погіршення клінічного перебігу, а саме посилення болю та/або збільшення кров'янистих виділень зі статевих шляхів. У зазначеній ситуації проводилося посилення терапії шляхом збільшення дози натурального мікронізованого прогестерону до 600 мг на добу перорально. Також за відсутності очікуваного ефекту від терапії 300 мг на добу перорально проводилось збільшення дози зазначеного препарату до 600 мг на добу перорально на 7-й день лікування.

На основі отриманих даних клінічного перебігу захворювання та вивчення генотипу у 67 пацієнок підгрупи 2а були розроблені терапевтичні схеми лікування натуральним мікронізованим прогестероном з визначенням двох груп пацієнок – високої та низької ефективності лікування натуральним мікронізованим прогестероном, що дозволило запровадити персоніфікований підхід до їх лікування.

Основний етап №3 передбачав впровадження розробленої терапії вагітних з загрозливим абортотом натуральним мікронізованим прогестероном з урахуванням клінічного перебігу та варіанту SNP PGR у 28 пацієнок підгрупи 2б з подальшим аналізом її ефективності та безпеки. Оцінка клінічної ефективності цієї терапії враховувала характер клінічного перебігу, наявність покращення клінічного стану пацієнок, а саме динаміку болю за ЦРШ та кров'янистих виділень зі статевих шляхів. Лабораторний контроль терапії, що здійснювалася, враховував вивчення в динаміці рівня прогестерон-індукованого блокуючого фактора в сечі.

У дослідженні використовувався препарат натурального мікронізованого прогестерону Утрожестан (виробництва Безен Меньюфкчурінг Белджіум СА,

Бельгія та Капсуджель Плоермель, Франція) в капсулах по 100 мг та 200 мг у пероральній формі.

Використовувалися наступні методи дослідження: оцінка даних анамнезу; анкетування (оцінка рівня стресу за опитувальником PSS – шкали визначення рівня сприйняття стресу, оцінка болю за ЦРШ); клінічні (загальний клінічний та гінекологічний огляд); лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз сечі, аналіз виділень, рівень вільного естріолу в крові, рівень вільного прогестерону в крові, рівень вільного пролактину в крові, дослідження прогестерон-індукованого блокуючого фактору в сечі); молекулярно-генетичні (виділення ДНК, полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі з метою визначення поліморфізмів PGR rs590688, rs500760); інструментальні (ультразвукове дослідження органів малого тазу).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою статистичного пакету SPSS, версія 22, з використанням статистичного середовища R, версія 3.2.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначення питомої ваги алельних варіантів поліморфізму гена рецептора прогестерону rs500760 та rs590688 на підставі госпітальної вибірки у практично здорових вагітних жінок та з загрозою абортів показало, що у пацієток першої досліджуваної групи частота мажорна гомозигота SNP PGR rs590688 CC склала 29,4%, частота мінорної гомозиготи GG – 13,7%, частота гетерозиготи CG – 56,9%; частота мажорної гомозиготи SNP PGR rs500760 AA склала 50%, частота мінорної гомозиготи GG – 5,9%, частота гетерозиготи AG – 44,1%.

У пацієток другої досліджуваної групи частота мажорної гомозиготи SNP PGR rs590688 CC склала 30,5%, частота мінорної гомозиготи GG – 27,4%, частота гетерозиготи CG – 42,1%. Частота мажорної гомозиготи SNP PGR rs500760 AA склала 55,8%, частота мінорної гомозиготи GG – 5,3%, частота гетерозиготи AG – 38,9%. Проаналізувавши усі моделі успадкування, було обрано найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке – рецисивну модель, отриманий розподіл генотипів свідчить, що мінорна гомозигота GG за SNP PGR rs590688 частіше зустрічається у пацієток з загрозою абортів, що є статистично значущим ($p < 0,05$).

Відповідно до поставленої задачі було визначено ризик виникнення загрозового абортів шляхом порівняльного аналізу в обох досліджуваних групах таких факторів як рівень стресу за шкалою PSS, поліморфізм гена рецептора прогестерону rs590688 та rs500760, рівень естрадіолу, прогестерону в крові, індекс маси тіла, паритет, відсутності пологів в анамнезі, наявності вищої освіти, віку, наявності в сім'ї курця, паління, пов'язаності роботи з фізичною працею, сімейного стану жінки (табл. 1).

Порівняльна характеристика досліджуваних груп вагітних

Фактор	Досліджувана група 1 n = 102	Досліджувана група 2 n = 95	p
Вік жінки (роки)	27,71 ± 0,43	28,68 ± 0,49	0,136
Жінка в шлюбі	90 осіб (88,24%)	87 осіб (91,58%)	0,589
Наявність повної або неповної вищої освіти	96 осіб (94,12%)	86 осіб (90,53%)	0,496
Відсутність пологів в анамнезі	70 осіб (68,63%)	60 осіб (63,16%)	0,510
Перша вагітність	53 особи (51,96%)	52 особи (54,74%)	0,805
Жінка палить	2 особи (1,96%)	4 особи (4,21%)	0,431
Наявність курця в сім'ї	15 осіб (14,71%)	14 осіб (14,74%)	1,000
Робота пов'язана з фізичною працею	9 осіб (8,82%)	8 осіб (8,42%)	1,000
Рівень прогестерону (нГ/мл)	29,11 ± 0,57	27,69 ± 0,87	0,171
Рівень естрадіолу (пг/мл) #	1635,18 ± 44,10	1492,80 ± 70,11	0,022
Індекс маси тіла, кг/м ² #	24,70 ± 0,20	24,40 ± 0,25	0,037
Рівень стресу за PSS #	16,0 ± 0,38	17,0 ± 0,54	0,007
<u>rs590688</u>			
CC	30 осіб (29,41%)	29 осіб (30,53%)	0,988
CG	58 осіб (56,86%)	40 осіб (42,10%)	0,054
GG	14 осіб (13,73%)	26 осіб (27,37%)	0,028
<u>rs500760</u>			
AA	51 особа (50,00%)	53 особи (55,79%)	0,503
AG	45 осіб (44,12%)	37 осіб (38,95%)	0,555
GG	6 осіб (5,88%)	5 осіб (5,26%)	1,000

Примітки:

– в одній чи обох групах за цим показником розподіл даних відрізняється від нормального (відповідно до результатів тесту Шапіро-Уїлка), дані представлені як медіана ± помилка медіани. Порівняння середніх проводилось за допомогою тесту Манна-Уїтні-Уїлкоксона.

Для пошуку найбільш важливих предикторів розвитку загрозливого абортів було проведено оцінку ризику виникнення даного ускладнення вагітності методом Random forest.

Найбільш значущими з досліджуваних були визначені наступні предиктори: рівень стресу за шкалою PSS та гомозиготне носійство G-алелю за SNP PGR rs590688, які асоціюються з вищим ризиком розвитку даного ускладнення вагітності. Встановлено, що ризик розвитку загрозливого абортів у гомозиготних носіїв G-алелю за SNP PGR rs590688 у 2,5 рази вищий, ніж у носіїв інших генотипів (ВШ 2,49; $p = 0,03$) за цим поліморфізмом та підвищується при зростанні рівня стресу (ВШ 1,14; $p = 0,001$).

За результатами обстеження жінок із загрозовим абортів, які включені до досліджуваної підгрупи 2а було визначено, що 19,4% жінок мали викидень в анамнезі, біль внизу живота спостерігався у 97%, кров'янисті виділення спостерігалися у 59,9%, у 14,9% була діагностована субхоріальна гематома. Усім жінкам проводилось визначення рівня прогестерону, естрадіолу та пролактину на момент надходження до клініки. Так, загальний рівень естрадіолу склав $1492,80 \pm 790,38$ пг/мл, в терміні 8-12 тижнів – $1345,89 \pm 85,94$ пг/мл, в терміні 13-16 тижнів – $1776,6 \pm 62,08$ пг/мл. Загальний рівень прогестерону склав $27,69 \pm 0,87$ нг/мл, в терміні 8-12 тижнів – $26,3 \pm 1,09$ нг/мл, в терміні 13-16 тижнів – $31,17 \pm 1,03$ нг/мл. Загальний рівень пролактину склав $23,2 \pm 1,39$ нг/мл, в терміні 8-12 тижнів – $21,77 \pm 2,18$ нг/мл, в терміні 13-16 тижнів – $23,77 \pm 1,75$ нг/мл. Отримані результати відповідають референтним нормам для відповідних термінів вагітності.

При проведенні аналізу важкості клінічного перебігу загрозового абортів у пацієнтів досліджуваної підгрупи 2а з урахуванням SNP PGR rs590688 та rs500760 виявлено, що саме варіанти генотипів за rs590688 статистично значущо асоціюються з різною інтенсивністю болю у жінок (рис. 1).

Оцінка клінічного перебігу больовому синдрому визначила, що у пацієток з гомозиготним генотипом за мінорним алелем rs590688 (GG) інтенсивність болю значно нижча у порівнянні з іншими варіантами (CC та CG). Проведений кореляційний аналіз між вираженістю болю та кількістю мінорних алелів за rs590688 виявив помірний негативний зв'язок – чим більше мінорних алелів, тим меншої сили біль у пацієнтів. У гомозиготних носіїв мажорного алелю rs590688 у 26 разів вище ризик виникнення болю, сильнішого за помірний ($r = 3,258$, $p < 0,001$).

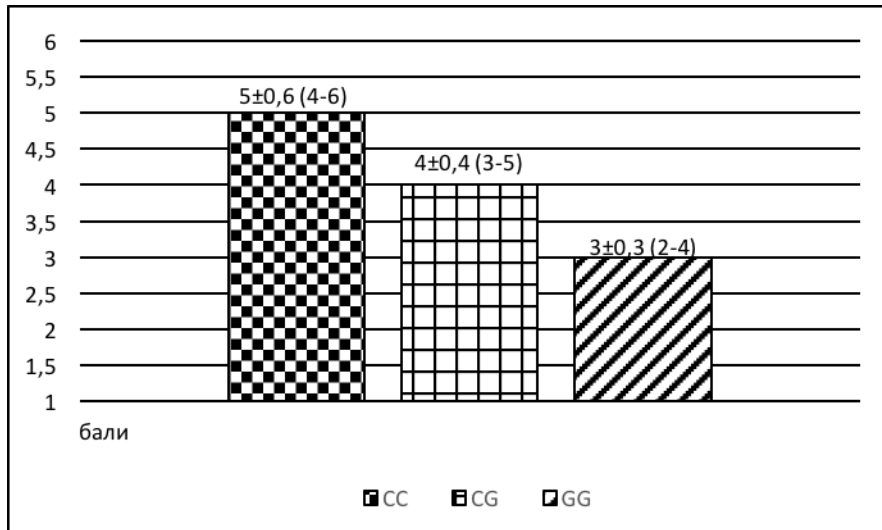


Рис. 1. Інтенсивність болю за ЦРШ у пацієток з загрозовим абортм досліджуваної підгрупи 2а на момент початку лікування в залежності від поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 ($Me \pm m$).

Аналіз клінічного перебігу кров'янистих виділень визначив, що у пацієток з SNP PGR rs590688 спостерігається менший ризик появи кров'янистих виділень в 11 разів при гетерозиготі CG та в 24 рази при GG порівняно з мажорним генотипом CC ($p < 0,01$). Не було виявлено статистично значущої асоціації між SNP PGR та наявністю або відсутністю ретрохоріальної гематоми ($p > 0,05$).

Оцінка тривалості лікування до досягнення клінічного ефекту шляхом рабастного тесту Брауна-Форсайта виявила, що статистично значущо гомозиготні носії мінорного алелю SNP PGR rs590688 GG потребували лікування меншої тривалості до досягнення ефекту у порівнянні з носіями генотипів SNP PGR rs590688 CC або CG (рис. 2, $p < 0,01$).

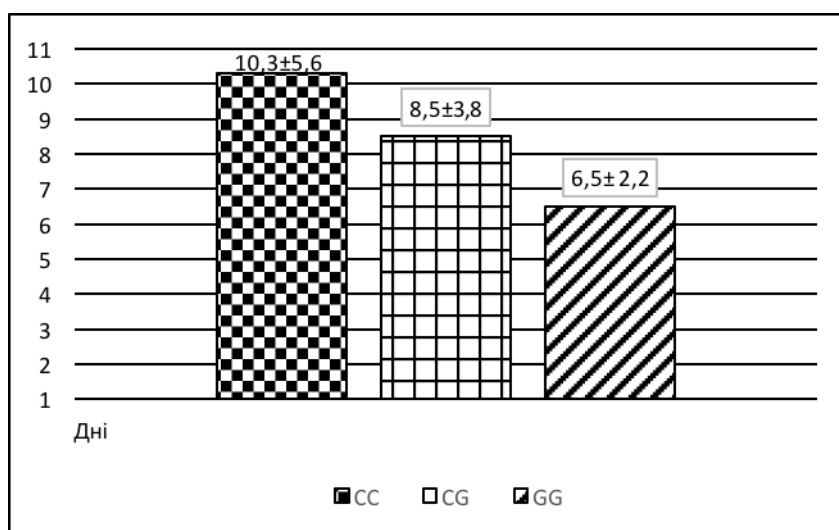


Рис. 2. Тривалість лікування хворих з загрозовим абортм у залежності від поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 ($M \pm m$).

Отже, SNP PGR rs590688 має статистично значущий вплив на перебіг захворювання. Пацієнткам з мажорної гомозиготією CC за SNP PGR rs590688 притаманний більш важкий клінічний перебіг зазначеної патології у порівнянні з жінками, які мають інші генотипи.

З усіх 67 пацієнток досліджуваної підгрупи 2а 38 (56,7%) хворим було посилено терапію шляхом підвищення дози натурального мікронізованого прогестерону в 2 рази: у 17 (25,4%) жінок її посилення 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 в зв'язку з відсутністю досягнення ефекту терапії протягом 7 днів лікування, на що вказувало збереження скарг на біль внизу живота та/або наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів.

У пацієнток, яким клінічний перебіг захворювання змусив посилити зазначену терапію, спостерігався наступний розподіл генотипів за SNP PGR rs590688 (C/G): CC – 13, CG – 19, GG – 6; за SNP PGR rs500760 (A/G): AA – 24, AG – 13, GG – 1 (рис. 3, 4). У 29 (43,3%) пацієнток, яким не проводилось підсилення терапії, спостерігався наступний розподіл генотипів за SNP PGR rs590688 (C/G): CC – 3, CG – 11, GG – 15; за SNP PGR rs500760 (A/G): AA – 12, AG – 14, GG – 3 (рис. 3, 4).

З 38 пацієнток, яким проводилось посилення терапії, у 8 (11,9%) загроза самовільного абортів завершилась викиднем. З них 3 пацієнтки мали мінорну гомозиготу GG, 3 пацієнтки мали мажорну гомозиготу CC та 2 пацієнтки мали гетерозиготу CG за SNP PGR rs590688 (C/G).

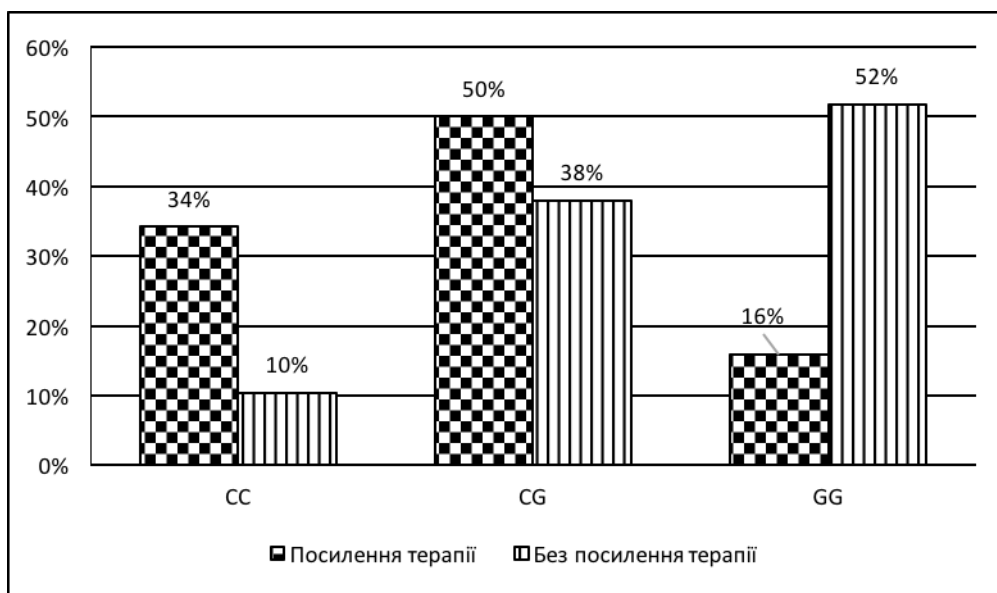


Рис. 3. Розподіл алельних варіантів поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 (C/G) в підгрупі 2а серед жінок з посиленою терапією та без її посилення.

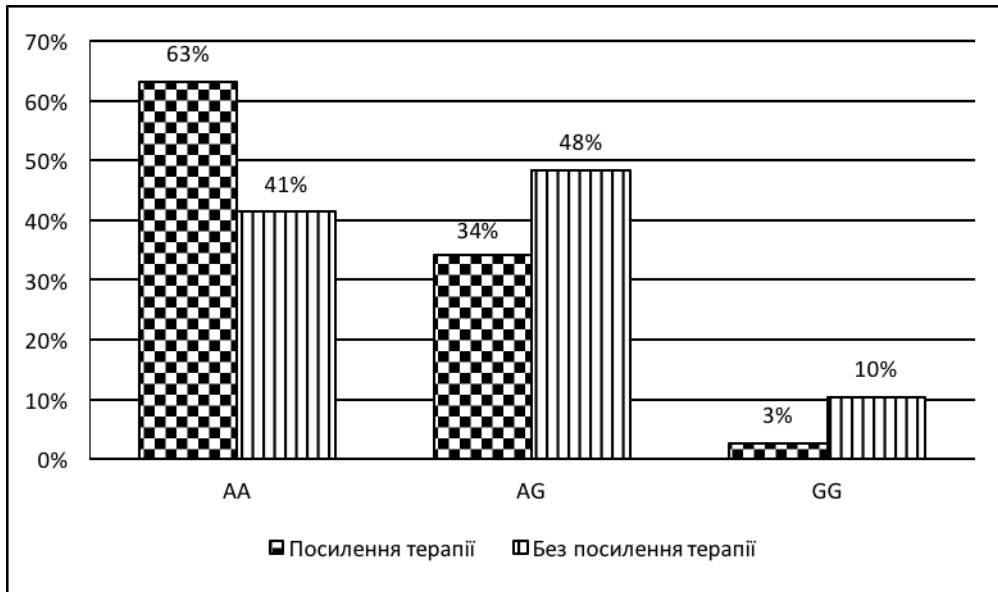


Рис. 4. Розподіл алельних варіантів поліморфізму гена рецептора прогестерону rs500760 (A/G) в підгрупі 2a серед жінок з посиленою терапією та без її посилення.

У досліджуваній підгрупі 2a між хворими, яким проводилось посилення терапії та хворими, які залишилися на стартовій терапії визначено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів за SNP PGR rs590688. З'ясовано, що мажорна гомозигота CC зустрічається в 3,3 рази частіше у пацієток з загрозливим абортom, яким необхідно було здійснити посилення терапії в порівнянні з пацієтками, яким було достатньо стартової терапії натуральним мікронізованим прогестероном в дозі 300 мг на добу. При наявності у пацієток мажорної гомозиготи CC за SNP PGR rs590688 спостерігається низька ефективність лікування натуральним мікронізованим прогестероном порівняно з жінками, які мають інші генотипи.

На основі аналізу клінічного перебігу захворювання та вивчення генотипу були розроблені терапевтичні схеми з визначенням двох груп пацієток із зазначеною патологією, що дозволяє запровадити персоналізований підхід до їх лікування.

До групи жінок із загрозливим абортom, у яких має місце високий рівень відповіді на терапію натуральним мікронізованим прогестероном, відносяться пацієтки з больовим синдромом за ЦРШ до 4 балів включно; у яких відсутні або мають місце помірні кров'янисті виділення зі статевих шляхів; котрі мають гетерозиготу CG або мінорну гомозиготу GG за поліморфізмом rs590688 (C/G). Для них доза натурального мікронізованого прогестерону має складати 300 мг на добу, а саме по 100 мг 3 рази на добу перорально.

До групи жінок з загрозливим абортom, яким притаманна низька відповідь на терапію натуральним мікронізованим прогестероном, відносяться пацієтки з больовим синдромом за ЦРШ понад 4 бали та/або у яких наявні рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів та/або які мають мажорну гомозиготу CC за

поліморфізмом rs590688 (C/G). Для них доза натурального мікронізованого прогестерону має складати 600 мг на добу, а саме по 200 мг 3 рази на добу перорально. Також до цієї групи мають бути переведені жінки, що стартово отримували 300 мг зазначеного лікарського засобу на добу, однак у яких була відсутньою позитивна клінічна динаміка з боку болювого синдрому та/або кров'янистих виділень зі статевих шляхів протягом 7 днів лікування пероральним препаратом натурального мікронізованого прогестерону в дозі 300 мг на добу. Лікування має продовжуватись в обраній дозі 7 днів після досягнення ефекту з поступовим зниженням дози зазначеного препарату на 100 мг на тиждень.

28 жінок досліджуваної підгрупи 2б отримували персоналізовану терапію пероральним препаратом натурального мікронізованого прогестерону в залежності від особливостей клінічного перебігу та варіантів SNP PGR rs590688. Оцінка клінічної ефективності цієї терапії враховувала аналіз клінічного перебігу, наявність покращення клінічного стану пацієнток, а саме динаміку болю за ЦРШ та кров'янистих виділень зі статевих шляхів. Переважна більшість пацієнток доносила вагітність – 27 (96,4%) жінок, у 1 (3,6%) пацієнтки стався викидень.

На момент надходження жінок до гінекологічного відділення оцінка болю за даними ЦРШ склала $3,0 \pm 0,32$ (95% ДІ 2-4) у пацієнток досліджуваної підгрупи 2б. Протягом 7 днів застосування розробленої методики персоналізованої терапії прогестероном біль зник у 26 з 28 пацієнток – 92,9% (95% ДІ 79,9-99,4). Порівняно з цим, у пацієнток досліджуваної підгрупи 2а оцінка болю за даними ЦРШ склала на момент надходження $4,0 \pm 0,29$ (95% ДІ 3-5). Через 7 днів лікування препаратом прогестерону лише у 37 пацієнтів з 67 зникли скарги на біль, що склало 55,2% (95% ДІ 43,1-67,1). При аналізі був використаний критерій хі-квадрат. Ефективність досягнення зникнення болю протягом 7 днів терапії в 1,7 рази вище при проведенні персоналізованої терапії прогестероном, розробленої на підставі клініко-генетичного підходу ($\chi^2 = 10,89$, $p < 0,001$).

Кров'яністі виділення в групі жінок досліджуваної підгрупи 2б 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) від загальної кількості пацієнток, котрі мали кров'яністі виділення у цій групі. У порівнянні з цим, у жінок досліджуваної підгрупи 2а, які мали терапію препаратом прогестерону, але не за розробленою персоналізованою методикою, кров'яністі виділення спостерігалися у 40 пацієнток (50%). Серед них на 7-й день лікування у 20 пацієнток зникли скарги на кров'яністі виділення зі статевих шляхів, що склало 50% (95% ДІ 34,3-65,7) від загальної кількості пацієнток, які мали кров'яністі виділення у цій групі. При порівнянні був використаний критерій хі-квадрат. Ефективність досягнення зникнення кров'янистих виділень протягом 7 днів терапії в 1,9 рази вище при проведенні персоналізованої терапії, розробленої на підставі клініко-генетичного підходу ($\chi^2=6,94$, $p < 0,05$).

Тривалість лікування до часу досягнення клінічного ефекту в досліджуваній підгрупі 2б групі склала $5 \pm 0,37$ (95% ДІ 4-6) дні. Тривалість зазначеного лікування в досліджуваній підгрупі 2а склала $7 \pm 0,6$ дні (95% ДІ 6-9). При порівнянні був використаний W критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Було визначено, що тривалість

лікування у групі персоніфікованої терапії (досліджувана підгрупа 2б) була коротшою в 1,4 рази ($W = 841,5$, $p < 0,001$). У досліджуваній підгрупі 2б в динаміці лікування спостерігалось статистично значуще зростання рівнів прогестерону в крові ($p < 0,001$) та ПБФ в сечі ($p < 0,001$).

У 8 пацієток з досліджуваної підгрупи 2а загроза аборту завершилась викиднем. З них 3 пацієнтки мали мінорну гомозиготу GG, 3 пацієнтки – мажорну гомозиготу CC та 2 пацієнтки – гетерозиготу CG за SNP PGR rs590688 (C/G). У 1 пацієнтки з досліджуваної підгрупи 2б, яка мала генотип CC за SNP PGR rs590688 та терапію препаратом мікронізованого прогестерону в дозі 600 мг на добу загроза вагітності завершилась викиднем.

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 ($\chi^2 = 0,24$, $p = 0,62$).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про підвищення ефективності лікування жінок із загрозливим абортom за допомогою терапії препаратом натурального мікронізованого прогестерону, розробленої на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням особливостей клінічного перебігу та SNP PGR rs590688.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасного акушерства, а саме підвищення ефективності терапії жінок із загрозливим абортom шляхом застосування персоніфікованої терапії препаратом натурального мікронізованого прогестерону з урахуванням клінічного перебігу та алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону.

1. Встановлено, що серед причин загрозливого абортu у жінок, поряд із гормональним дисбалансом, інфекційними факторами та імунологічними чинниками, важливе значення має генетично детерміноване гомозиготне носійство G-алелю гена рецептора прогестерону за поліморфізмом rs590688, питома вага якого становить 27,37% проти 13,73% у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

2. Встановлено, що факторами ризику виникнення загрозливого абортu є наявність гомозиготного носійства G-алелю гена рецептора прогестерону SNP rs590688 та рівень стресу за шкалою PSS. Ризик розвитку загрозливого абортu у 2,5 рази вищий (ВШ 2,49; $p = 0,03$) у гомозиготних носіїв G-алелю за поліморфізмом PGR rs590688 та підвищується при зростанні рівня стресу (ВШ 1,14; $p = 0,001$).

3. Важкий клінічний перебіг загрозливого абортu за наявністю больового синдрому та появою кров'янистих виділень зі статевих шляхів асоціюється із гомозиготним носійством C-алелю SNP PGR rs590688. У гомозиготних носіїв мажорного алелю C SNP PGR rs590688 ризик виникнення вираженого больового синдрому вищий у 26 разів, а появи кров'янистих виділень зі статевих шляхів у 24 рази в порівнянні із гомозиготою GG SNP PGR rs590688 ($p < 0,01$), що

відображається на ефективності лікування із застосуванням натурального мікронізованого прогестерону.

4. Науково обґрунтовано та розроблено диференційований підхід до гормонального лікування жінок із загрозливим абортom в залежності від клінічних проявів та поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688. При оцінці больового синдрому за ЦРШ до 4 балів включно, відсутності або наявності помірних кров'янистих виділень зі статевих шляхів, наявності гетерозиготи CG або мінорної гомозиготи GG за поліморфізмом PGR rs590688 слід призначати натуральний мікронізований прогестерон у стартовій дозі 300 мг на добу, а за умов больового синдрому за ЦРШ понад 4 бали та/або наявності рясних кров'янистих виділень зі статевих шляхів, та/або носійства мажорної гомозиготи CC за поліморфізмом PGR rs590688 оптимальним є призначення зазначеного препарату в стартовій дозі 600 мг на добу.

5. Застосування запропонованого персоніфікованого підходу до лікування жінок із загрозливим абортom з урахуванням клініко-генетичних факторів показало високу ефективність, оскільки дало змогу скоротити час зникнення больового синдрому в 1,7 рази ($p < 0,001$), кров'янистих виділень в 1,9 рази ($p < 0,05$) та знизити тривалість лікування в 1,4 рази ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При визначенні факторів ризику розвитку загрозливого абортu у жінок необхідно визначати однонуклеотидний поліморфізм гена рецептора прогестерону та рівень стресу за шкалою визначення рівня сприйняття стресу PSS. Необхідно враховувати, що у гомозиготних носіїв G-алелю за rs590688 ризик розвитку даного захворювання у 2,5 рази вищий, ніж у носів інших генотипів за цим поліморфізмом.

2. При прогнозуванні клінічного перебігу загрозливого абортu у жінок необхідно враховувати, що більш важкий клінічний перебіг асоційований з наявністю у пацієнтки мажорної гомозиготи CC за поліморфізмом гена рецептора прогестерону rs590688.

3. Для лікування загрози абортu у жінок, які мають больовий синдром за цифровою рейтинговою шкалою до 4 балів включно; у яких відсутні або мають місце помірні кров'янисті виділення зі статевих шляхів; котрі мають гетерозиготу CG або мінорну гомозиготу GG за поліморфізмом гена рецептора прогестерону rs590688 має застосовуватись стартова доза препарату перорального натурального мікронізованого прогестерону 300 мг на добу.

4. Для лікування загрози абортu у жінок, які мають больовий синдром за цифровою рейтинговою шкалою понад 4 бали та/або у яких наявні рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, та/або які мають мажорну гомозиготу CC за поліморфізмом гена рецептора прогестерону rs590688 має застосовуватись стартова доза препарату перорального натурального мікронізованого прогестерону 600 мг на добу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кривоустов О. С. Прогнозування розвитку загрозливого аборт у жінок з урахуванням поліморфізму гена прогестеронового рецептора / **О. С. Кривоустов** // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 1 (70). – С. 66–71.
2. Кривоустов О. С. Дослідження прогестерон індукваного блокуючого фактора при лікуванні жінок із загрозливим аборт з урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону / **О. С. Кривоустов** // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, № 2. – С. 91–95.
3. Кривоустов О. С. Особливості клінічного перебігу загрозливого аборт у вагітних з різними варіантами алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону / **О. С. Кривоустов** // Хірургія України. – 2017. – № 3 (63). – С. 73–77.
4. Кривоустов О. С. Варіанти гена рецептора прогестерону як генетичний фактор ризику розвитку загрозливого аборт / **О. С. Кривоустов**, В. Є. Досенко // Фізіологічний журнал. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 60–64. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз літературних джерел, здійснено набір пацієнток, їх обстеження, забір досліджуваного матеріалу, статистично опрацьовано результати, сумісно сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).*
5. Гнатко О. П. Ефективність прогестеронової терапії у жінок із загрозливим аборт залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону / О. П. Гнатко, **О. С. Кривоустов** // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 1 (81). – С. 44–48. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз літературних джерел, здійснено набір пацієнток, їх клінічне, лабораторне, генетичне та інструментальне обстеження, статистично опрацьовано результати, сумісно сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).*
6. Гнатко О. П. Оцінка ефективності прогестеронової терапії загрозливого аборт на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 / О. П. Гнатко, **О. С. Кривоустов** // Експериментальна і клінічна медицина. – 2017. – № 1 (74). – С. 71–76. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз літературних джерел, здійснено набір пацієнток, їх клінічне, лабораторне, генетичне та інструментальне обстеження, статистично опрацьовано результати, сумісно сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).*
7. Пат. 118305 Україна, МПК А61К 31/00 (2017.01) Спосіб лікування загрозливого аборт у жінок залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 / **О. С. Кривоустов**; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – № 2017 04011; заявл. 24.04.17; опубл. 25.07.17, Бюл. Промислова власність № 14.
8. Кривоустов О. С. Алельний поліморфізм гена рецептора прогестерону та його значення при невиношуванні вагітності / **О. С. Кривоустов**, В. Є. Досенко // Фізіологічний журнал. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 111–119. *(Дисертантом*

проведено пошук та аналіз літературних джерел, аналіз результатів, сумісно сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

9. Кривоустов О. С. Звичний аборт: дискусійні питання етіології та патогенезу / **О. С. Кривоустов** // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (94). – С. 85–90.
10. Кривоустов О. С. Сучасні погляди на діагностику та лікування звичного аборт / **О. С. Кривоустов** // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 2 (18). – С. 67–71.
11. Кривоустов О. С. Роль прогестерон-індукованого блокуючого чинника в прогнозуванні й терапії невиношування вагітності / **О. С. Кривоустов** // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т. 2, № 3 (5). – С. 16–18.
12. Кривоустов О. С. Деякі міждисциплінарні аспекти проблеми передчасно народжених новонароджених. Тези / **О. С. Кривоустов** // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 34.
13. Кривоустов О. С. Вивчення клінічного значення поліморфізму гена рецептора прогестерону як перспективний напрямок удосконалення прогнозування та попередження переривання вагітності. Тези / **О. С. Кривоустов** // Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) 16-18 жовтня 2014 року, м. Чернівці. – Українські Медичні Вісті. Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства. – 2014. – Т. 11, № 1–4 (80–83). – С. 481.
14. Кривоустов О. С. Роль алельних поліморфізмів гена рецептора прогестерону rs500760 та rs590688 у розвитку загрозового аборт. Тези / **О. С. Кривоустов** // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна медицина: актуальні питання». – м. Одеса. – 28-29 жовтня 2016 р. – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2016. – С. 48–50.
15. Кривоустов О. С. Дослідження прогестерон-індукованого блокуючого фактору при веденні жінок з невиношуванням вагітності. Тези / **О. С. Кривоустов** // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». – м. Дніпро. – 11-12 листопада 2016 р. – Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Saluten», 2016. – С. 66–70.
16. Кривоустов О. С. Алельний поліморфізм гена рецептора прогестерону у здорових жінок репродуктивного віку. Тези / **О. С. Кривоустов** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки». – м. Вінниця. – 11-12 травня 2017 р. – Вінниця: Новости медицины и фармации. Акушерство и гинекология. – 2017. – С. 58.
17. Кривоустов О. С. Клініко-генетичний підхід до персоніфікації прогестеронової терапії жінок із загрозовим аборт. Тези / **О. С. Кривоустов** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки». – м. Вінниця. – 11-12 травня 2017 р. – Вінниця: Новости медицины и фармации. Акушерство и гинекология. – 2017. – С. 58–59.

АНОТАЦІЯ

Кривоустов О.С. Прогнозування та оптимізація лікування загрозливого аборту у жінок з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2018.

Дана дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування жінок із загрозливим абортom шляхом застосування терапії препаратом натурального мікронізованого прогестерону з урахуванням даних клінічного перебігу та алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону.

Визначено ризик виникнення загрозливого абортu з урахуванням SNP PGR. З'ясовано, що високий рівень стресу за шкалою PSS та гомозиготне носійство G-алелю за SNP PGR rs590688 є факторами, які асоціюються з вищим ризиком розвитку захворювання. У гомозиготних носіїв G-алелю за rs590688 ризик розвитку захворювання у 2,5 рази вищий, ніж у носіїв інших генотипів за цим поліморфізмом. Здійснений клініко-генетичний прогноз відповіді на терапію препаратом натурального мікронізованого прогестерону у жінок із загрозливим абортom в залежності від особливостей клінічного перебігу та SNP PGR rs590688. Розроблено та впроваджено персоніфікований підхід до лікування жінок із загрозливим абортom препаратом натурального мікронізованого прогестерону з урахуванням клініко-генетичного прогнозу відповіді на зазначену терапію.

Ключові слова: вагітні, загрозливий аборт, поліморфізм гена рецептора прогестерону, прогестерон, терапія препаратом натурального мікронізованого прогестерону.

АННОТАЦИЯ

Кривоустов А.С. Прогнозирование и оптимизация лечения угрожающего аборта у женщин с учетом аллельного полиморфизма гена рецептора прогестерона. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология». – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2018.

Данная диссертационная работа посвящена повышению эффективности лечения женщин с угрожающим абортom путем применения терапии препаратом натурального микронизированного прогестерона с учетом данных клинического течения и аллельного полиморфизма гена рецептора прогестерона.

Определен риск возникновения угрожающего аборта с учетом SNP PGR. Показано, что высокий уровень стресса по шкале PSS и гомозиготное носительство G-аллеля по SNP PGR rs590688 являются факторами, которые ассоциируются с более высоким риском развития заболевания. У гомозиготных носителей G-аллеля по rs590688 риск развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других генотипов по этому полиморфизму. Определен клинико-генетический прогноз ответа на терапию препаратом натурального микронизированного прогестерона у женщин с угрожающим абортom в зависимости от особенностей клинического течения и SNP PGR rs590688. Разработан и внедрен персонифицированный подход к лечению женщин с угрожающим абортom препаратом натурального микронизированного прогестерона с учетом клинико-генетического прогноза ответа на указанную терапию.

Ключевые слова: беременные, угрожающий аборт, полиморфизм гена рецептора прогестерона, прогестерон, терапия препаратом натурального микронизированного прогестерона.

ANNOTATION

Kryvopustov O.S. Prognosis and treatment optimization of threatened abortion in women based on the progesterone receptor gene allele polymorphism. – Manuscript.

Scientific thesis for the candidate of medicine degree, specialty – 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2018.

The scientific thesis is devoted to increase the treatment efficacy of women with threatened abortion by means of natural micronized progesterone therapy considering the clinical data and progesterone receptor gene allele polymorphism.

In general, 212 women were enrolled into the study. Among them, there were 117 women without any obstetric, gynecological, and severe extragenital pathology at the moment of their enrollment (study group 1), 15 of them being withdrawn by the end of the follow-up period, and 95 patients with a diagnosis of threatened abortion (study group 2). Among the study group 2 patients, 67 women were getting treatment not taking into account allele single nucleotide polymorphism (SNP) in PGR (study subgroup 2a) and 28 women were getting treatment based on SNP in PGR (study subgroup 2b). The study duration included periods from the 8th-16th gestation week up to the end of pregnancy.

The risk of threatened abortion development based on SNP in PGR by comparison of the two study groups was determined. It was found out that high stress level by PSS and homozygous carrier of the G allele of SNP in PGR rs590688 contributed to the higher risk of pathology development. The homozygous carrier of the G allele of rs590688 demonstrated 2.5 times higher risk than other genotypes of that polymorphism.

Generally, according to the research results, women of the study group 1 demonstrated the frequency of major homozygote of SNP in PGR rs590688 CC to be 29.4%, the frequency of minor homozygote GG – 13.7%, the frequency of heterozygote

CG – 56.9%; the frequency of major homozygote of SNP in PGR rs500760 AA – 50%, the frequency of minor homozygote GG – 5.9%, and the frequency of heterozygote AG – 44.1%. In patients of the study group 2 the frequency of major homozygote of SNP in PGR rs590688 CC was 30.5%, the frequency of minor homozygote GG – 27.4%, the frequency of heterozygote CG – 42.1%; the frequency of major homozygote of SNP in PGR rs500760 AA – 55.8%, the frequency of minor homozygote GG – 5.3%, and the frequency of heterozygote AG – 38.9%.

The initial dose of natural micronized progesterone for women with threatened abortion depending on prognostic response to the mentioned therapy has been substantiated. The group of women with threatened abortion having high response to the therapy with natural micronized progesterone included those who had pain syndrome approaching or equal to 4 by NRS, no or very moderate bloody vaginal discharge, and heterozygote CG or minor homozygote GG of rs590688 (C/G) polymorphism. Their dose of treatment with natural micronized progesterone had to include 300 mg a day, i.e., 100 mg per 3 times daily.

The group of women with threatened abortion demonstrating low response to the therapy with natural micronized progesterone included patients with pain syndrome exceeding 4 by NRS and/or with severe bloody vaginal discharge, and/or those having major homozygote CC of rs590688 polymorphism (C/G). The dose of natural micronized progesterone for such women had to be 600 mg a day, i.e., 200 mg per 3 times orally daily. Women starting with the initial dose of 300 mg of the medicine a day, but demonstrating no positive clinical dynamics concerning pain syndrome and/or bloody vaginal discharge within seven days of treatment with 300 mg of oral natural micronized progesterone a day also had to be transferred to the above mentioned group. The treatment had to be continued in such a dose during the next seven days after the effect achievement with a gradual reducing of dose to 100 mg per week.

The correlation analysis revealed a moderate link between the mean duration of treatment until complete recovery and different genotype of SNP in PGR rs590688. The homozygous carriers of the GG minor allele of rs590688 required shorter period of treatment to achieve the effect in comparison to the carriers of other genotypes of rs590688 CC or CG ($p < 0.001$). In the study subgroup 2a the statistically significant differences in distributing genotypes of SNP in PGR rs590688 between patients taking increased dose of therapy and those continuing taking the initial dose were disclosed. It was recognized that major homozygote CC was seen 3.3 times more frequently in women with threatened abortion requiring increased dose of therapy in comparison to those having positive effect by taking natural micronized progesterone in its initial dose of 300 mg a day. Statistically significant differences were found out in rs590688 but not in rs500760 in distributing genotypes in patients taking increased dose of therapy and in those continuing taking the initial dose. Women having major homozygote CC of rs590688 demonstrated low efficacy of treatment with natural micronized progesterone compared to women with other genotypes.

Analyzing obtained data of the study subgroup 2b we found out the efficacy of pain relief achievement within seven days of progesterone therapy to be 1.7 times higher ($p < 0.001$) and efficacy of bloody discharge subsidence achievement within seven days to be

1.9 times higher ($p < 0.05$) in case of using differential therapy based on clinical genetic approach. Besides, the duration of progesterone treatment in case of using individualized therapy was 1.4 times shorter ($p < 0.001$). Patients of the subgroup 2b demonstrated the statistically significant increase of progesterone level in blood ($p < 0.001$) and PIBF in urine ($p < 0.001$) during the treatment.

Consequently, we can state about the increased efficacy of treating women with threatened abortion by means of natural micronized progesterone therapy elaborated on the basis of clinical genetic approach considering clinical course peculiarities and SNP in PGR rs590688.

Key words: pregnant women, threatened abortion, progesterone receptor gene polymorphism, progesterone, natural micronized progesterone therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВШ	– відношення шансів
ДІ	– довірчий інтервал
ПІБФ	– прогестерон-індукований блокуючий фактор
ЦРШ	– цифрова рейтингова шкала
NRS	– Numerical Rating Scale, цифрова рейтингова шкала
PGR	– ген рецептора прогестерону
PIBF	– progesterone-induced blocking factor, прогестерон-індукований блокуючий фактор
PSS	– Perceived Stress Scale, шкала визначення рівня сприйняття стресу
SNP	– single nucleotide polymorphism, однонуклеотидний поліморфізм