

Е.Н. Маланина, Л.Ю. Давидян, Д.Р. Касимова

УДК 618.36-085

Ульяновский государственный университет, кафедра последипломного образования и семейной медицины

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ФЕМИБИОН 2, В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме

Профилактика и лечение первичной плацентарной недостаточности является одним из условий сохранения и нормального протекания беременности. Проведена оценка течения беременности у 197 женщин с первичной плацентарной недостаточностью, 89 из которых получали аналог прогестерона и Фемибион Наталкер 2. Определены рекомендации для оценки характера течения гестации, получены данные, позволяющие использовать указанную терапию для коррекции гестационных осложнений.

Ключевые слова: первичная плацентарная недостаточность, гестационные осложнения, Фемибион Наталкер 2.

Abstract

Prevention and treatment of primary placental insufficiency is a condition for the preservation and normal duration of pregnancy. An assessment of pregnancy in 197 women with primary placental failure, 89 of whom received progesterone analog and Femibion, was provided. Recommendations for the evaluation of gestation were estimated, the data, allowing usage the specified treatment for the correction of gestational complications, were determined.

Key words: primary placental insufficiency, gestational complications, Femibion Natalcare 2.

В литературе последних лет появились сведения, доказывающие взаимосвязь между нарушением продукции и функционирования ангиогенных факторов роста, развитием плацентарной недостаточности и гестоза. Выявлено, что факторы роста регулируют формирование и развитие плаценты, играют важную роль в эмбриогенезе и формировании сосудистого ответа материнского организма [2, 3, 6]. По мнению многих авторов, первым звеном в развитии гестоза является первичная плацентарная недостаточность [5]. Различные факторы, такие как генетические, эндокринные, инфекционные, воздействие окружающей среды могут приводить к развитию первичной плацентарной недостаточности [5]. Эти же факторы могут создавать угрозу прерывания беременности [4]. В связи с изложенным было ретроспективно оценено влияние терапии первичной плацентарной недостаточности на продукцию трансформирующего фактора роста β_2 (ТФР- β_2), эпидермального фактора роста (ЭФР) и характер течения гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели была оценена терапия, направленная на сохранение беременности и профилактику плацентарной недостаточности у 197 женщин. В зависимости от характера лечения пациентки были разделены на группы сле-

дующим образом: 89 беременным в комплексную терапию невынашивания был включен аналог прогестерона (дидрогестерон), со 2-го триместра беременности добавлялся Фемибион Наталкер 2. Они составили группу Ia (n = 89). Аналог прогестерона (дидрогестерон) применялся по общепринятой схеме: в дозе 10 мг 2 раза в сутки с ранних сроков до 20 нед с последующим снижением дозировки. Показаниями к применению дидрогестерона явились недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла до наступления настоящей беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, привычное невынашивание). Остальные 108 беременных не получали Фемибион Наталкер 2 и гормональную терапию. Они составили группу Ib (n = 108). В контрольную группу входили 24 женщины с физиологически протекающей беременностью.

В зависимости от вида проводимого лечения у испытуемых определяли содержание ТФР- β_2 , ЭФР в сыворотке крови женщин на сроках 10–14, 20–24, 30–34 нед беременности и оценивали характер течения гестационного процесса.

В процессе проведения исследований было установлено, что достоверных различий в группах по таким характеристикам, как возраст, социальный статус (образование, семейное положение, профессиональная принадлежность, образ жизни, условия

существования) выявлено не было, что позволило считать полученные результаты сопоставимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При физиологическом течении беременности уровень ЭФР оставался высоким на протяжении всего срока гестации, а именно: в 1-м триместре средние значения составили $328,4 \pm 1,9$ пкг/мл, во 2-м — $308 \pm 1,9$ пкг/мл, в 3-м — $321,4 \pm 1,9$ пкг/мл. Средняя концентрация ТФР- β_2 в материнской крови в 1-м триместре составила 327 ± 2 пкг/мл, во 2-м — $334,1 \pm 2$ пкг/мл, в 3-м — $324,1 \pm 2$ пкг/мл (рис. 1).

В 1-м триместре у беременных группы Ia содержание ЭФР в сыворотке ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) было достоверно ниже соответствующего показателя в группе Ib ($147,4 \pm 1,9$ пкг/мл) ($p < 0,001$) и в 2,6 раза ниже, чем в контрольной ($328,4 \pm 1,9$ пкг/мл). Концентрация ТФР- β_2 в сыворотке крови в группе Ia ($234,1 \pm 2,3$ пкг/мл) была достоверно выше, чем в группе Ib ($199,2 \pm 2,1$) ($p < 0,001$), и в 2,2 раза ниже, чем в контрольной (рис. 2).

Таким образом, в 1-м триместре содержание исследуемых факторов роста в группах Ia и Ib было достоверно ниже, чем в контрольной, что позволило выделить группу высокого риска развития гестоза, в которой необходимо было проводить медикаментозную профилактику данного осложнения беременности.

Гестоз развивался у всех женщин группы Ib, не получавших аналог прогестерона и Фемибион Наталкер 2, и только у 12 (13,5%) женщин группы Ia, получавших аналог прогестерона на ранних сроках гестации ($p < 0,001$). Причем если в группе Ia развивались только легкие формы гестоза, то в Ib у 11 (10,1%) диагностирован гестоз средней степени тяжести, у 97 (89,8%) — легкий гестоз.

Следовательно, при использовании аналога прогестерона и Фемибиона Наталкер 2 со 2-го триместра

гестации у женщин с низкими показателями ЭФР и ТФР- β_2 гестоз развивался в 7 раз реже, при этом регистрировались легкие формы данного осложнения беременности. При отсутствии указанной комплексной терапии гестоз развивался у всех женщин с проявлениями первичной плацентарной недостаточности на ранних сроках беременности, при этом у каждой 10-й пациентки имел место гестоз средней степени тяжести.

По данным ультразвукового исследования в соответствии с классификацией Р. Grannum у всех женщин на сроках до 24 нед диагностирована нулевая степень зрелости плаценты. В более поздние сроки (27–28 нед) выявлялись структурные изменения плаценты, увеличение ее шероховатости, визуализация базального слоя, эхо-включений в паренхиме.

Маловодие выявлялось только у беременных, не получавших аналог прогестерона в ранние сроки гестации и Фемибион Наталкер 2 со 2-го триместра, при этом оно диагностировано у каждой 10-й пациентки группы Ib ($p < 0,001$). Многоводие обнаруживалось в группе Ib в 3 раза чаще, чем в Ia — у 10 (9,3%) и 2 (2,4%) обследованных соответственно.

Вторая степень зрелости плаценты до 32 нед диагностирована у 8 (7,4%) беременных группы Ib и не встречалась в группе Ia ($p < 0,001$). Третья степень зрелости плаценты до 36 нед выявлялась достоверно чаще у женщин в группе Ib — у 95 (87,9%) и 34 (38,2%) обследованных соответственно ($p < 0,001$). Характерными признаками плацентарной недостаточности в 3-м триместре являлись: симметричный тип ЗРП (в группе Ib несколько чаще, чем в Ia — у 7 (6,5%) и 3 (3,4%) соответственно); асимметричный тип задержки развития плода (у 31 (28,7%) и 18 (20,2%) в группе Ib и Ia соответственно); маловодие (в группе Ib в 2,5 раза чаще, чем в Ia — у 21 (19,4%) и 7 (7,9%) соответственно, ($p < 0,05$); многоводие (в группе Ib в 2 раза чаще, чем в группе Ia — у 11 (10,2%) и 17 (19,1%) соответственно, $p < 0,001$).

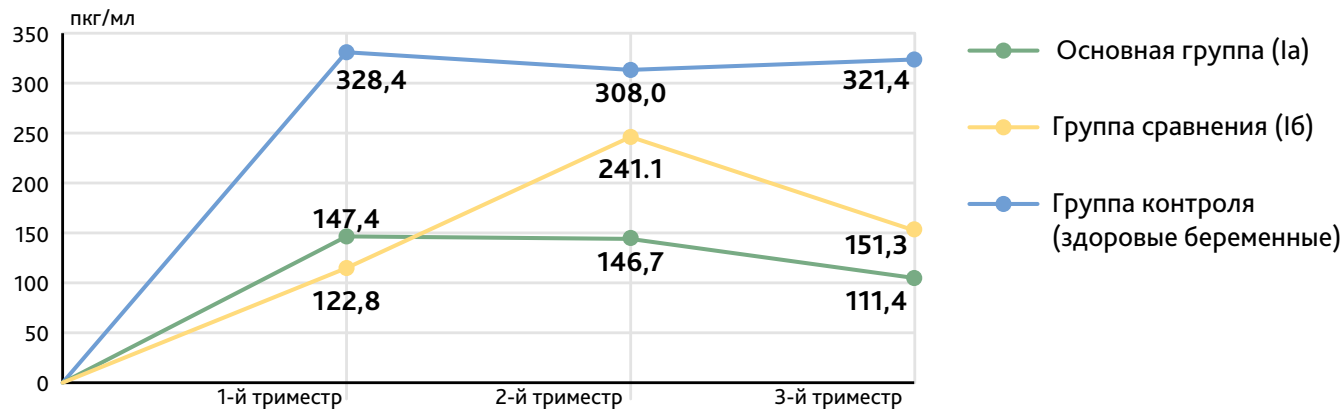


Рисунок 1. Среднее содержание ЭФР в сыворотке крови в разные сроки беременности у женщин сравниваемых групп

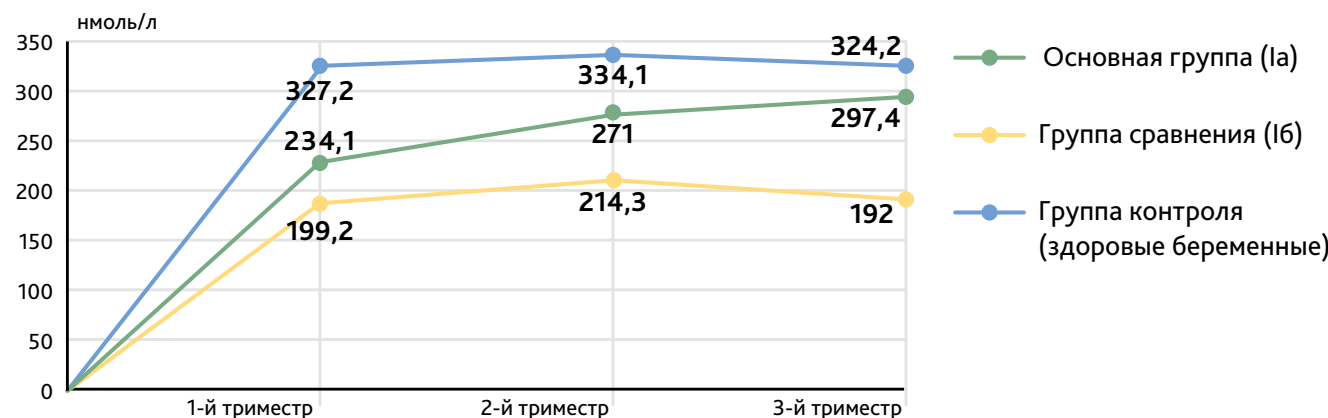


Рисунок 2. Среднее содержание ТФР-β₂ в сыворотке крови в разные сроки беременности у женщин сравниваемых групп

Проведенные исследования показали, что при использовании аналога прогестерона в 1-м триместре и Фемибиона Наталкер 2 со 2-го у женщин с низкими показателями ЭФР и ТФР-β₂ недостаточность фетоплацентарного комплекса регистрировалась в 4 раза реже, чем при отсутствии терапии ранней плацентарной недостаточности.

Исследование сосудистых факторов роста (ТФР-β₂, ЭФР) показало, что у женщин группы Ia содержание ЭФР постепенно повышалось до $241,1 \pm 3,9$ пкг/мл во 2-м триместре при исходных показателях $122,8 \pm 3,9$ пкг/мл до начала комплексной терапии аналогами прогестерона и Фемибионом Наталкер 2, а в 3-м триместре снижалось до $151,3 \pm 3,1$ пкг/мл. Таким образом, если до начала терапии концентрация ЭФР в группе Ia ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) была ниже, чем в Ib ($147,4 \pm 1,9$ пкг/мл), то во 2–3-м триместрах ситуация изменилась, уровень фактора роста постепенно повышался и оказался достоверно выше соответствующих показателей в группе Ib ($146,7 \pm 2,7$ пкг/мл; $111,4 \pm 1,2$ пкг/мл) соответственно в 1,7 и 1,3 раза ($p < 0,004$). Тем не менее, концентрация ЭФР так и не достигла контрольных значений. Содержание ЭФР в группе Ia во 2-м триместре было в 1,3 раза ниже, а в 3-м – в 2,1 раза ниже, чем в группе контроля ($308 \pm 1,9$ пкг/мл; $321,4 \pm 1,9$ пкг/мл) (рис. 1).

Уровень ТФР-β₂ у женщин группы Ia во 2-м и 3-м триместрах ($271 \pm 2,3$ пкг/мл; $297,4 \pm 2,9$ пкг/мл) повышался и оказался достоверно выше соответствующего показателя в группе Ib ($214,3 \pm 1,9$ пкг/мл; $192 \pm 1,9$ пкг/мл) соответственно в 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,004$). По сравнению с контрольной группой во 2-м триместре (334 ± 2 пкг/мл) содержание ТФР-β₂ снизилось в 1,2 раза. С конца 2-го триместра содержание ТФР-β₂ постепенно повышалось, приближаясь к показателям контрольной группы (324 ± 2 пкг/мл), и составило $297 \pm 1,9$ пкг/мл в 3-м триместре гестации (рис. 2).

Анализируя показатели доплерометрии, мы обнаружили, что нарушения кровотока Ia степени, в том числе маточного, были выявлены только у бе-

ременных, не получавших комплексную терапию дидрогестероном на ранних сроках и Фемибион Наталкер 2 со 2-го триместра гестации, при этом диагностированы у каждой десятой пациентки группы Ib ($p < 0,001$).

Таким образом, если у беременных группы Ib численные показатели ЭФР, ТФР-β₂ остались без видимых изменений, то в группе Ia после комплексного лечения с использованием аналога прогестерона и Фемибиона Наталкер 2 количественные показатели ЭФР, ТФР-β₂ оказались выше, чем в группе Ib, и стали приближаться к показателям контрольной группы. Несмотря на осложненное течение 1-й половины беременности, у женщин, получавших гормонотерапию в комплексе сохраняющей терапии в 1-м триместре, гестоз не развился или имел легкое течение. У всех женщин группы Ib развился гестоз легкой и средней степени тяжести.

С учетом полученных данных проведен многомерный корреляционный анализ показателей содержания ЭФР и ТФР-β₂ в сыворотке крови у женщин всех групп, который выявил достоверную прямую тесную, сильную связь и связь средней силы коэффициента корреляции (от $r = 0,3$ до $r = 1$). Иными словами, наибольшим значениям уровня ЭФР в сыворотке крови беременных, получавших комплексную гормональную терапию первичной плацентарной недостаточности и Фемибион Наталкер 2, соответствует наивысшее содержание ТФР-β₂. Таким образом, использование сочетания прогестерона с Фемибионом Наталкер 2 в лечении первичной плацентарной недостаточности приводит к повышению продукции данных факторов роста и благоприятно отражается на дальнейшем течении беременности.

Обратная корреляционная связь тесная, сильная и средней силы (от $r = 0,3$ до $r = 1$) была обнаружена между показателями содержания ЭФР и ТФР-β₂ в сыворотке крови и показателями доплерометрии в группах. То есть, чем ниже количественные показатели содержания перечисленных факторов роста в сыворотке, тем выше показатели доплерометрии.

На фоне сниженной продукции ЭФР и ТФР-β₂ происходит повышение резистентности сосудов фетоплацентарного комплекса как проявление фетоплацентарной недостаточности. Таким образом, содержание факторов роста в сыворотке крови с ранних сроков беременности предопределяет состояние фетоплацентарного комплекса. Коррекция содержания данных факторов роста, основанная на применении препаратов-аналогов прогестерона и витаминотерапии, в лечении первичной плацентарной недостаточности у женщин в ранние сроки гестации позволяет оптимизировать профилактику гестоза.

Выводы

Основываясь на полученных результатах исследования, мы рекомендуем для оценки характера течения гестации проводить исследование содержания ЭФР, ТФР-β₂ в сыворотке крови. Снижение содержания ЭФР, ТФР-β₂ в период, предшествующий клинической манифестации осложнения, свидетельствует о высокой вероятности развития гестоза и диктует необходимость проведения мероприятий по его диагностике и профилактике. Оценка содержания ЭФР, ТФР-β₂ во 2-м, 3-м триместрах беременности у женщин с гестозом позволяет оценить степень его тяжести для назначения адекватной терапии.

Нормализация продукции ЭФР, ТФР-β₂, клиническая эффективность, снижение частоты развития тяжелых форм гестоза у женщин с признаками первичной плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности, получающих в 1-м триместре аналоги прогестерона, а со 2-го триместра — Фемибион Наталкер 2, свидетельствует об ангиогенном, иммунокорригирующем влиянии данной терапии и позволяет использовать указанную группу средств для коррекции гестационных осложнений у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Р

Список литературы

- Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнева Ю.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 634 с.
- Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 232 с.
- Серов В.Н., Сидельникова М.В., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Рус. мед. журн. 2003. № 16. С. 938–940.
- Серов В.Н., Хонина Н.А. Иммунологические основы профилактики гестоза. «Мать и дитя»: материалы 9-го Всероссийского Научного Форума. М., 2007. С. 1973.
- Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. 416 с.
- Hannan H., Jones R. Expressions of chemokines and their receptors at the human maternal-embryonic interface // Reprod. Fertil. Dev. 2004. Vol. 16. P. 78–83.

femibion
Забота о женском здоровье
NATLACARE

Новое поколение витаминов
для беременных
и кормящих женщин



Метафолин – новое поколение
фолиевой кислоты
с момента планирования
беременности до 12-й недели



+ ДГК незаменима для развития
мозга и зрения ребенка
с 13-й недели беременности
до конца периода лактации

Представительство в России:
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908
www.drreddys.ru