



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.М. НИКОГОСЯН, Л.И. МАЛЬЦЕВА, Е.Ю. ЮПАТОВ

УДК 618.396:615.256.52

Казанская государственная медицинская академия

Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов

Никогосян Диана Меликовна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1

420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел. (843) 236-46-41, e-mail: diananiko@mail.ru

Изучены ведущие механизмы формирования риска преждевременных родов у 105 беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Описана динамика аутоиммунных реакций, гормонального и цитокинового профиля, изменений в системе гемостаза при применении микронизированного прогестерона в комплексной терапии беременных. Показана обоснованность использования микронизированного прогестерона и его эффективность для снижения риска угрозы преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, микронизированный прогестерон, терапия.

D.M. NIKOGOSYAN, L.I. MALTSEVA, E.Y. YUPATOV

Kazan State Medical Academy

The use of micronized progesterone to reduce the risk of preterm birth

The leading mechanisms forming of risk of preterm labor in 105 pregnant women with a history of obstetric history were investigated. Describe the dynamics of autoimmune reactions, hormonal and cytokine profile, changes in the hemostatic system in the application of micronized progesterone in the treatment of pregnant women. The validity of the use of micronized progesterone and its effectiveness in reducing the risk of preterm birth is showed.

Keywords: premature birth, micronized progesterone, therapy.

Преждевременные роды - одно из самых частых осложнений беременности в мире. В России частота преждевременных родов составляет от 4 до 12% [1].

В качестве основных групп препаратов для лечения преждевременных родов используют β -адреномиметики, сульфат магния, нестероидные противовоспалительные препараты [2]. Наиболее эффективными являются блокаторы кальциевых каналов, которые снижают частоту преждевременных родов, неонатальную заболеваемость, хорошо переносятся [3, 4, 5]. Сульфат магния не пролонгирует беременность, его введение зачастую прекращается из-за побочных эффектов [6, 7], β -адреномиметики и нестероидные противовоспалительные препараты целесообразны для острого токолиза. Доказательной базы эффективности антибактериальных препаратов при преждевременных родах не найдено [8].

Дискутабельным остается вопрос о применении прогестерона для снижения риска преждевременных родов, тем более что наличие разнообразных препаратов и форм введения зачастую ставят врачей перед трудностью выбора. Вместе с тем все больше доказательств эффективности его применения при риске недонашивания беременности. Это определяло **цель нашего исследования**: патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов.

Материалы и методы исследования

Обследованы 105 беременных в возрасте от 17 до 41 года с угрозой преждевременных родов на сроках 28-35 недель гестации. Для обследования женщин применялись общеклинические, биохимические, микробиологические методы, УЗИ, кардиотокография плода. Изучение системы гемостаза проводили по стандартным методикам с

обязательным определением антитромбина III (АТ-III), продуктов деградации фибрина (ПДФ), спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов. Методом ИФА исследовали уровень цитокинов (IL-1b, IL-10, IL-6, у-интерферона), прогестерона и эстриола в сыворотке крови, а также сывороточное содержание аутоантител (АТ) класса IgG, связывающихся с хорионическим гонадотропином (АТ к ХГЧ), двуспиральной ДНК, суммарной фракцией фосфолипидов (СФЛ), ANCA (маркер эндотелиальной дисфункции) и гликопротеином (ГП). При статистическом анализе использовали t критерий Стьюдента и Спирмена для оценки корреляций.

В структуре причин угрозы преждевременных родов существенное место занимала хроническая урогенитальная инфекция (60,9%), причем хламидийная выявлена у 7 беременных (10,9%), ВПГ II типа - у 3 (4,6%), уреоплазменная в высоком титре - у 2 (3,1%).

Аутоиммунные причины невынашивания диагностированы у 25,3% женщин. Многоплодная беременность, как причина угрозы преждевременных родов, была у 5,7% беременных, рубец на матке после консервативной миомэктомии - у 5,7%, аномалии строения матки - у 1,9%. Признаки хронического ДВС синдрома выявлены у 34 (32,3%) женщин.

Среди обследованных преобладали первобеременные - 75(71,4%), анамнез повторнобеременных пациенток был отягощен медицинскими абортми у 15 (50%), преждевременными родами у 7 (23%), самопроизвольными абортми на ранних сроках беременности у 8 (26,6%). Наиболее частой экстрагенитальной патологией являлись заболевания желудочно-кишечного тракта и почек.

Основную группу составили 60 беременных с риском преждевременных родов, комплексная терапия которых проводилась с применением микронизированного прогестерона. Степень риска определялась по длине шейки матки. Высокий риск имели 12 женщин с длиной шейки матки 15 мм, 26 - имели длину шейки 18-25 мм, что снижало степень риска, остальные - 32-36 мм. Большинство женщин получало микронизированный прогестерон с 18 недель беременности в дозе 200 мг, но на высоте клиники угрозы преждевременных родов дозу повышали до 600-800 мг препарата интравагинально в 3 приема в течение дня в сочетании с гексопреналином в дозе 3-5 мкг, что составляет треть или половину суточной дозировки. У подавляющего большинства женщин боли снимались в течение суток, и по мере снижения тонуса матки это позволяло снизить дозу прогестерона до 400 мг, а затем до 200 мг (длительность применения до 34 недель). Внутривенное введение гексопреналина отменялось через 2-3 дня.

В группу сравнения были включены 45 пациенток (табл. 1), получавших традиционное лечение угрозы преждевременных родов (токолитическая, седативная, метаболическая терапия, антибактериальные препараты).

Таблица 1.

Распределение пациенток по группам в соответствии с проведенной терапией

Группы беременных	Количество пациенток
Основная группа	60
Группа сравнения	45
Всего	105

Критериями исключения являлись преждевременное отхождение околоплодных вод, открытие шейки матки более 2 см.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что клинически значимые результаты наблюдались у большинства беременных, но при использовании микронизированного прогестерона эффект можно было оценить, как положительный через 16-24 часа у 32 женщин из 60.

Сравнение содержания прогестерона в сыворотке крови при лечении препаратами прогестерона показало (табл. 2), что исходный уровень гормона до начала лечения не отличался от показателей здоровых женщин. Через 2 недели терапии угрожастаном уровень прогестерона в сыворотке крови не изменился, но наблюдалось достоверное повышение значений эстриола (на 53%) по сравнению с исходными ($p < 0,001$). Таким образом, натуральный прогестерон не изменяет содержание эндогенного прогестерона в сыворотке крови, но увеличивает уровень эстриола, что может быть свидетельством улучшения плацентарного кровообращения и состояния плода.

Интересная динамика наблюдалась и в уровне аутоантител. Нормальная продукция АТ определяется в диапазоне от -20 до +20 единиц; от -40 до +40 – слабые отклонения от нормы; ниже -40 и выше +40 – выраженные отклонения от нормы. Снижение уровня аутоантител в отрицательную сторону свидетельствует о степени иммуносупрессии, тогда как аномальное повышение их сывороточного содержания является признаком системной аутоиммунной патологии.

У 19 (25,3%) женщин основной группы было отмечено значительное повышение продукции АТ к ДНК, ХГЧ, СФЛ и ГП (аутоантитела к ГП в сочетании с отягощенным анамнезом позволяли предположить антифосфолипидный синдром). Выраженная гиперпродукция ANCA (маркер эндотелиальной дисфункции) наблюдалась у 12 (16%) женщин. Резкое снижение АТ к ДНК и к ХГЧ было у 6 (8%) беременных, АТ к ГП у 8 (10,6%), ANCA – у 5 (6,6%), АТ к СФЛ – у 4 (5,3%), что отражало степень иммуносупрессии беременных.

При анализе изменения сывороточного содержания аутоантител в результате терапии было выявлено, что применение микронизированного прогестерона сопровождалось достоверным снижением повышенной продукции АТ к ХГЧ, двуспиральной ДНК, СФЛ, ANCA и к ГП, тогда как при традиционной терапии понизилась только продукция АТ к СФЛ (табл. 3).

Таким образом, включение в состав комплексной терапии натурального прогестерона достоверно снижает выраженные аутоиммунные реакции и оказывает позитивное влияние на эндотелий, маркером повреждения которого является ANCA.

Подтверждением этому выводу явилась и различная динамика уровня цитокинов IL-1 β , у-интерферона, IL-10, IL-6 в процессе лечения препаратами прогестерона. Совершенно очевидно, что использование натурального прогестерона (табл. 4) приводит к снижению активности провоспалительных цитокинов (IL-1 β , у-интерферон) и повышению противовоспалительных (IL-10, IL-6). Именно такое соотношение отражает нормальное развитие и прогрессирование беременности. Так же как и в аутоиммунных параметрах, применение традиционной терапии определяет лишь тенденцию изменению показателей (табл. 4)

Клинические проявления угрозы преждевременных родов сопровождалась нарушениями в системе гемостаза у 97 (93,4%) женщин: у 34 (32,3%) выявлен хронический ДВС синдром, у 63 (60%) изменения отмечены только в отдельных звеньях гемостаза. Гиперагрегация тромбоцитов (спонтанная



Таблица 2.
Содержание прогестерона и эстриола до и после лечения

Содержание гормонов	Прогестерон (нмоль/л)		Эстриол (нг/мл)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа сравнения n=45	568,3±58,9	596,3±68,9	4,17±0,7	4,96±1,3*
Основная группа n=60	564,5±44,3	572,4±70,1	4,32±0,7	6,63±0,9*

Примечание. *- различие показателей в группах достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3.
Содержание аутоантител в сыворотке крови до и после лечения

	АТ к днк		АТ к ХГЧ		АТ к СФЛ		ANCA		АТ к ГП	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Группа сравнения n=45	88±9,4	85,5±8,5	85,3±27,7	88,8±30,2	91,1±7,6	65±8,7*	87,1±29,6	83±16,2	83,7±24,6	82,6±19,7
Основная группа n=60	153,7±24,4	112,5±28,1*	169,4±28,8	81,3±31,4*	205±14,5	84,1±16,1*	193,7±61,7	96,8±14,3*	161,5±20,8	91±9,5*

Примечание. *- различие показателей в группах достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4.
Содержание цитокинов в сыворотке крови беременных до и после лечения.

Сывороточное содержание цитокинов	IL 1 β (пкг/мл)		IL-10 (пкг/мл)		γ -интерферон (пкг/мл)		IL -6 (пкг/мл)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа сравнения n=45	379,3±20,4	305,1±19,2	2,3±1,2	3,3±0,4	307,9±22,5	226,7±12,7	347,5±25,6	267,2±28,4
Основная группа n=60	304,9±18,3	193,5±10,7*	2,4±1,1	8,7±0,8*	303,4±20,8	156,2±10,9*	386,5±20,9	206,9±11,9*

Примечание. *- различие показателей в группах достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 5.
Характеристика основных показателей гемостаза до и после лечения препаратами прогестерона

Параметры гемостаза	Группа сравнения n=45		Основная группа n=60	
Прокоагулянтное звено	до	после	до	после
Фибриноген	5,02±0,6	4,4±0,7	4,97±0,6	4,0±0,6*
АЧТВ	29,6±4,3	28,6±4,4	30,1±2,6	27,1±1,6*
МНО	1,4±0,4	1,1±0,2	1,3±0,06	0,9±0,11*
ПТИ	101,1±5,1	100,4±5,2	100,8±5,2	100,7±4,6
ТВ	15,5±1,5	15,3±1,2	15,6±1,5	15,4±1,1
ПДФ	9,3±4,4	7,5±3,6	13,4±2,5	5,4±1,6*
Сосудисто-тромбоцитарное звено				
Максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов (%), (индуктор АДФ)	66,7±9,4	65,2±9,2	66,8±10,4	64,8±10,4
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (%/мин), (индуктор АДФ)	38,09±9,8	33,5±9,1	40,2±7,7	29,1±5,6*
Спонтанная скорость агрегации (отн.ед/мин)	0,36±0,03	0,39±0,02	0,35±0,03	0,26±0,03
Показатель агрегации (отн.ед)	1,5±0,5	1,4±0,2	1,6±0,5	1,3±0,2
Противосвертывающая система				
АТ-III	97,5±10,4	95,8±12,1	96,7±11	94±14,2

Примечание. *- различие показателей в группах достоверно.

и индуцированная) наблюдалась у 36 (34,2%) беременных. Анализ конечных этапов гемокоагуляции показал, что уровень фибриногена повышался в 49 (46,6%) наблюдениях и в ходе лечения достоверно снижался только в основной группе ($4,97 \pm 0,6$ до лечения, $4,0 \pm 0,6$ после $p < 0,05$), тромбиновое время удлинялось у 4 беременных (3,8%) от общего числа исследуемых (табл. 5).

Оценивая влияние традиционной терапии с включением микронизированного прогестерона и только традиционной терапии на состояние гемостаза, мы пришли к выводу, что оно носит односторонний характер, однако добавление микронизированного прогестерона достоверно влияет на основные звенья гемостаза – нормализуя индуцированную агрегацию тромбоцитов и уровень ПДФ. Сопоставляя эти результаты с позитивной динамикой цитокинов, маркером эндотелиальной дисфункции ANCA, можно предположить, что натуральный прогестерон способен снизить активность хронического ДВС-синдрома и, возможно, системного воспалительного ответа в целом.

Результаты проведенных исследований показали, что натуральному прогестерону присущи гораздо большие возможности, и, соответственно, перспективы применения. Эффективность воздействия препарата на ведущие звенья патогенеза и установленные взаимосвязи параметров гемостаза, аутоантител, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при угрозе преждевременных родов безусловно расширяют терапевтические возможности натурального прогестерона. Сохранение беременности у большинства женщин является весомым доводом в пользу этого вывода.

Анализ исходов показал, что срочными родами беременность закончилась у 80% (48) женщин основной группы и у 53,3% (23) – группы сравнения. Оперативное родоразрешение проведено у 24 пациенток (из них у 4,7% – до 37 недель).

Показаниями для кесарева сечения явились несостоятельный рубец на матке 7 (29,2%), преждевременная отслойка плаценты – 5 (20,8%), преждевременное отхождение околоплодных вод при тазовом предлежании плода 2 (8,3%), аномалии строения матки 2 (8,3%), множественная миома тела матки, препятствующая рождению ребенка 3 (12,5%), в 5 случаях кесарево сечение проведено по сумме показаний.

С признаками внутриутробной инфекции в основной группе родились 14,6% детей, в группе сравнения – 23% новорожденных. Во всех случаях имели место воспалительные изменения послеродового периода.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены характерные изменения системы гемостаза, цитокинового, гормонального профиля, характер аутоиммунных реакций при угрозе преждевременных родов, изучена эффективность микронизированного прогестерона в составе комплексной терапии. Включение в протокол лечения микронизированного прогестерона позволило пролонгировать беременность у 90,6% женщин, тогда как традиционное лечение – у 53,3%. Результативность натурального прогестерона для коррекции аутоиммунных, гемостазиологических нарушений и антицитокиновая активность являются основанием для использования его при других акушерских осложнениях, прежде всего – гестозе и плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. — М: Медицина, 2002. — С. 128-145.
2. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 6.
3. Adrienne Z. Ables, Pharm D., Suneet P. Chauhan. Preterm labor: Diagnostic and therapeutic options are not all alike // The journal of family practice. — 2005. — Vol. 54, № 3. — P. 245-252.
4. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2003. — № 4.
5. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2003. — № 3.
6. Fonseca E.B. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 462-469.
7. Jeyabalan A. and Caritis S.N. Pharmacologic inhibition of preterm labor // Clin. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 45. — P. 99-113.
8. King J., Flenady V.. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2003. № 3.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ПЛОХОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРЕДРАСПОЛАГАЕТ РЕБЕНКА К ДИАБЕТУ

Женщины в период вынашивания ребенка должны стараться питаться в соответствии с максимально сбалансированной диетой, поскольку, так они существенно снизят риск повышения уровня инсулина и глюкозы в организме ребенка в течение всей его последующей жизни.

В рамках предыдущих исследований было обнаружено, что высокий уровень содержания животных жиров в диете матери во время беременности может также повысить риск развития диабета у ребенка в течение его последующей жизни, даже при условии, что сама мать не имеет генетических маркеров диабета и не страдает от ожирения.

В рамках нового исследования было установлено, что ребенок имеет примерно на 35% больше шансов родиться с диабетогенным профилем в том случае, если мать не питается в соответствии со здоровой и сбалансированной диетой в течение всех девяти месяцев вынашивания ребенка. Недостаточное питание может повлиять на развитие поджелудочной железы и концентрации инсулина и глюкозы при рождении. При этом нездоровое питание во время беременности сегодня даже в развитых странах является более масштабным явлением, нежели это можно себе представить.

Источник: Medlinks.ru