

Б.Б. Ерофеев, С.А. Иозефсон

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И УТРОЖЕСТАНА НА ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)

Проведено исследование гормональной функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) у 180 беременных с угрожающими преждевременными родами и хронической фетоплацентарной недостаточностью, из которых 90 пациенток получали озонотерапию в комплексе с утрожестаном, 90 беременных — традиционную терапию, и у 51 пациентки с неосложнённой беременностью (контрольная группа). Установлено корректирующее и стимулирующее влияние озонотерапии и утрожестана на гормональную функцию фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: преждевременные роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность, озонотерапия, утрожестан

INFLUENCE OF OZONE THERAPY AND UTROZHESTAN ON HORMONE PRODUCING FUNCTION OF FETOPLACENTAL COMPLEX AT THE THREATENING PREMATURE BIRTH AND FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

B.B. Erofeev, S.A. Jozefson

Chita State Medical Academy, Chita

We researched hormonal function of fetoplacental complex (FPC) in 180 pregnant women with threatening premature birth and chronic fetoplacental insufficiency including 90 patients who received ozone therapy in combination with Utrozhestan, 90 pregnant women who received traditional therapy, and 51 woman with an uncomplicated pregnancy (control group). Corrective and stimulating effect of ozone therapy and Utrozhestan on hormonal function fetoplacental complex was revealed.

Key words: premature birth, chronic fetoplacental insufficiency, ozone therapy, utrozhestan

Угрожающие преждевременные роды и сопряжённая с ними и взаимообусловленная хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) являются самым частым и грозным осложнением беременности, одной из основных причин высокой перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидизации детей [2, 6, 7, 9, 11].

Плацентарная недостаточность при угрожающих преждевременных родах развивается в 40–93,2 % случаев [8, 10, 12, 13], а по данным В.Е. Радзинского с соавт. [4] — при беременности, осложнённой угрозой прерывания, всегда развивается синдром хронической плацентарной недостаточности.

Перинатальные потери при плацентарной недостаточности значительно увеличиваются среди недоношенных детей. Именно ФПН обуславливает перинатальную патологию у новорождённых, в последующем — перинатальную смертность или инвалидизацию у детей [6].

Ведущая роль в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающих преждевременных родах принадлежит нарушениям маточно-плацентарной гемодинамики за счёт длительного сокращения матки [11].

Установлена роль гормональных нарушений в генезе досрочного прерывания беременности и плацентарной недостаточности и высокая значимость коррекции баланса гормонов ФПК для разви-

тия беременности [3, 6]. По мнению некоторых авторов, изменения гормонального статуса являются самыми ранними симптомами развития патологии, которые предшествуют хронической плацентарной недостаточности [12]. Со II триместра плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального их развития. Из пептидных гормонов наиболее важными являются хорионический гонадотропин (ХГ) и плацентарный лактоген (ПЛА), из стероидных — эстриол (E_3) и прогестерон (Pg). Развитие угрожающих преждевременных родов и хронической плацентарной недостаточности сопровождается патологическими морфофункциональными изменениями плаценты, что приводит к снижению синтеза гормонов ФПК.

До настоящего времени остаются открытыми вопросы профилактики и лечения угрожающих преждевременных родов и плацентарной недостаточности, несмотря на большое количество предложенных методов. Существующие традиционные методы лечения и профилактики имеют ряд недостатков: противопоказания со стороны матери и плода, неблагоприятное влияние на организм матери и плода, приводят к осложнениям и побочным эффектам и бывают малоэффективными.

Учитывая исследования отечественных и зарубежных авторов с целью воздействия на ключевые звенья патогенеза при угрожающих пре-

ждевременных родах и ФПН нами использовался немедикаментозный метод курсовой озонотерапии в комплексе с утрожестаном. Медицинский озон имеет многочисленные лечебные эффекты и безопасен в применении [1, 12]. Установлено, что медицинский озон повышает устойчивость головного мозга и тканей плода к гипоксии, улучшает макро- и микроциркуляцию, реологические свойства крови, усиливает активность иммунокомпетентных клеток. Озон улучшает метаболическую и гормонопродуцирующую функцию плаценты, активизирует обменные процессы в организме плода. При использовании озона уменьшается лекарственная нагрузка на организм матери и плода.

В комплексной терапии угрожающих преждевременных родов и ХФПН у беременных основной группы для коррекции прогестероновой недостаточности нами применялся натуральный микронизированный прогестерон утрожестан в дозе 200 мг перорально/вагинально. Известно токолитическое действие прогестерона, механизм которого связан с активацией β -адренергической реакции миометрия [3, 4, 7, 9]. Утрожестан обеспечивает снижение тонуса миометрия при угрожающих преждевременных родах и ХФПН, регулирует водно-электролитный обмен, метаболизм андрогенов, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, обладает седативным эффектом и не оказывает негативного влияния на систему гемостаза [3, 15]. Однако в комплексе с медицинским озоном не применялся.

Цель исследования: изучить особенности изменений продукции стероидных (эстриол и прогестерон) и пептидных гормонов (плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин) ФПК у беременных с угрожающими преждевременными родами и ХФПН в зависимости от различных методов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование содержания гормонов ФПК: прогестерона (Pg), эстриола (E_3), хорионического гонадотропина (ХГ) и плацентарного лактогена (ПЛ) в периферической крови у 180 беременных с угрожающими преждевременными родами и плацентарной недостаточностью во II и III триместрах гестации при сроках 22–36 недель, получавших различные методы лечения. Диагноз угрожающего родового прерывания беременности подтверждён субъективными проявлениями (боли различного характера внизу живота и в пояснице) и объективными данными (маточными сокращениями при кардиотокографии, локальными сокращениями при УЗИ). Диагноз ХФПН подтверждён эхографическими и доплерометрическими признаками с оценкой степени компенсации ФПК во время беременности по классификации А.Н. Стрижакова и др. (2003). Распределение беременных с угрожающими преждевременными родами и ХФПН, а также по группам осуществлялось методом случайной выборки.

1-я группа (основная): 90 пациенток — получали терапию угрожающих преждевременных родов и ХФПН медицинским озоном в комплексе с утрожестаном, из них 45 — во II триместре и 45 — в III триместре. Озонотерапию проводили в виде внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора, который вводили в локтевую вену в/в капельно в течение 7 дней. Утрожестан в дозе 200 мг беременные получали перорально/вагинально.

2-я группа (группа сравнения): 90 беременных получали традиционную медикаментозную терапию β -адреномиметиками, спазмолитическими средствами и антигипоксантами, из которых 45 — во II триместре и 45 — в III триместре гестации. Контингент пациенток основной и группы сравнения не имел достоверных различий по возрасту, перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

3-я группа (контрольная): 25 пациенток во II и 26 — в III триместре с неосложнённой беременностью, сопоставимых с первой и второй группами по возрасту и сроку гестации. Все беременные были постоянными жительницами Забайкальского края. Исследования проводились до начала терапии в первые сутки при поступлении беременной в стационар и на восьмые сутки после проведения терапии.

Содержание прогестерона (Pg), эстриола (E_3), хорионического гонадотропина (ХГ) и плацентарного лактогена (ПЛ) определяли иммуноферментным методом с помощью набора тест-систем фирмы «HUMAN» (Labor Diagnostic Nord, Германия). Значения исследуемых показателей подвергались статистической обработке и корреляционному анализу методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы «BIOSTAT» и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP. При сравнении изученных показателей использовались методы непараметрической статистики по критерию Колмогорова — Смирнова. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения выборочных совокупностей применялся критерий Манна — Уитни, а для зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей использовали методы χ^2 Пирсона для малых частот. Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости принимался $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике физиологически протекающей беременности уровень Pg значительно увеличился с 36,30 [31,55; 41,05] нмоль/л в 22–27 недель до 77,95 [73,40; 82,95] нмоль/л в 28–36 недель. При угрожающих преждевременных родах и ХФПН концентрация Pg во II триместре до проведения лечения была достоверно ниже: в основной — на

27,5 %, в группе сравнения — на 25,7 % по сравнению с группой здоровых беременных ($p < 0,001$). По мере прогрессирования осложнённой беременности концентрация Рg в III триместре составила в основной группе 51,30 [45,88; 55,50] нмоль/л и в группе сравнения — 51,30 [46,28; 55,40] нмоль/л, что в 1,9 раза превышает значения, полученные во II триместре ($p < 0,001$).

После лечения двумя методами средний уровень Рg во II триместре в основной группе к концу курса озонотерапии с утрожестаном достоверно возрос в 2,2 раза (26,70 [21,63; 31,38] — 59,75 [54,78; 64,10]; $p < 0,001$). Средний недельный прирост прогестерона у пациенток основной группы во II триместре в 2 раза превысил тот же показатель у пациенток группы сравнения ($p < 0,001$). В III триместре гестации у пациенток, получивших комплексное лечение, выявлено увеличение активности Рg в 2,3 раза от исходных показателей, полученных до лечения ($p < 0,001$). Средние значения уровня прогестерона в III триместре составили 117,55 [112,38; 121,68] нмоль/л, что в 2,1 раза превышает аналогичный показатель беременных второй группы ($p < 0,001$).

В группе сравнения по окончании традиционной терапии во II триместре уровень Рg увеличился на 8,4 % ($p < 0,001$). Содержание Рg в III триместре у беременных в этой группе после проведения традиционного лечения составило 55,75 [50,55; 59,43] нмоль/л, что на 9,1 % выше показателей, зарегистрированных до лечения (рис. 1).

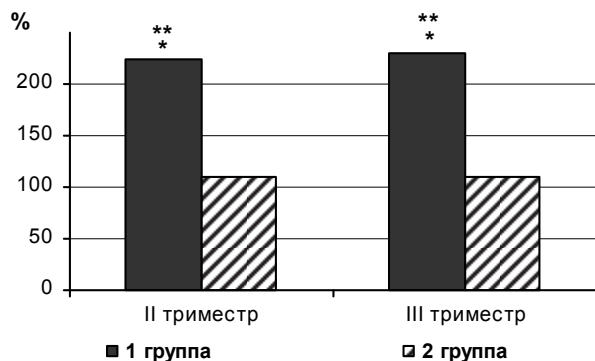


Рис. 1. Относительные значения прогестерона у обследуемых женщин после лечения (100 % — результаты до лечения): * — достоверные различия с результатами до лечения; ** — достоверные различия между группами.

Изучение концентрации эстриола (E_3) при физиологической беременности показало прогрессирующее увеличение его в динамике с 25,25 [20,43; 30,38] нмоль/л в 22 — 27 недель беременности до 52,9 [48,33; 57,43] нмоль/л в 28 — 36 недель. При угрожающем прерывании беременности и ХФПН выявлено достоверное уменьшение уровня E_3 с 22 до 36 недели в 1-й и 2-й группе по сравнению с контрольной группой пациенток. Содержание E_3 во II триместре в основной группе уменьшилось и составило 17,20 [12,78; 21,33] нмоль/л, в группе сравнения — 17,35 [12,73;

21,43] нмоль/л ($p < 0,05$). При прогрессировании осложнённой беременности в III триместре содержание E_3 увеличилось в 1-й и 2-й группе в 2 раза по сравнению с показателями, выявленными во II триместре.

После лечения двумя методами уровень E_3 во II триместре в основной группе пациенток возрос в 2,5 раза (17,20 [12,78; 21,33] — 43,40 [37,70; 48,40] нмоль/л; $p < 0,001$). В группе беременных, получивших традиционный метод лечения, уровень E_3 увеличился на 7,9 % от исходных показателей. Уровень прироста E_3 в основной группе пациенток был в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения. В III триместре гестации продукция E_3 увеличилась в 2,2 раза по сравнению с исходной величиной (35,05 [29,98; 39,13] — 79,40 [74,25; 84,83] нмоль/л; $p < 0,001$).

У беременных, пролеченных по традиционной методике, синтез E_3 в III триместре повысился на 8,6 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

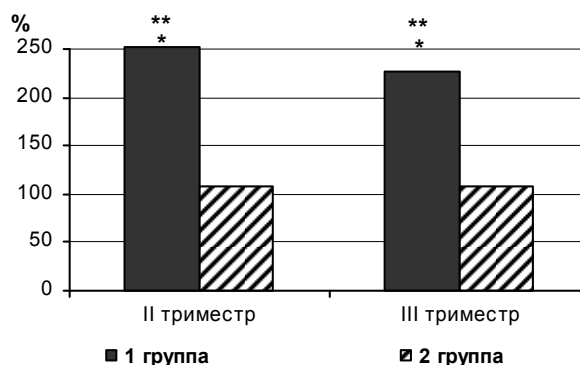


Рис. 2. Относительные значения эстриола у обследуемых женщин после лечения (100 % — результаты до лечения): * — достоверные различия с результатами до лечения; ** — достоверные различия между группами.

При исследовании концентрации плацентарного лактогена (ПЛ) на сроках 22 — 36 недель неосложнённой беременности выявлено возрастание его уровня с 5,75 [4,03; 7,43] до 8,80 [7,20; 10,68] мг/л. По мере прогрессирования осложнённой беременности в III триместре концентрация ПЛ увеличилась в 1,4 раза в сравниваемых группах и составила 6,10 [3,83; 8,48] мг/л и 6,05 [3,73; 8,48] мг/л соответственно.

После лечения во II триместре у пациенток основной группы выявлено увеличение содержания ПЛ в 2,1 раза по сравнению с исходными показателями: 9,00 [5,63; 11,78] мг/л, что превысило нормативные значения здоровых беременных во II триместре в 1,5 раза ($p < 0,05$). В группе сравнения после проведения традиционной терапии уровень ПЛ повысился на 7,6 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

В III триместре после лечения содержание ПЛ у пациенток основной группы достоверно возросло с 6,10 [3,83; 8,48] до 10,20 [7,80; 12,58] мг/л ($p < 0,05$). У беременных во 2-й группе содержание ПЛ к концу лечения в III триместре увеличилось на 6,6 % от исходных показателей ($p < 0,05$).

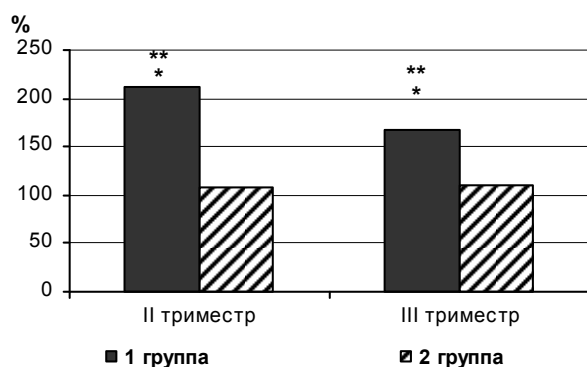


Рис. 3. Относительные значения лактогена у обследуемых женщин после лечения (100 % – результаты до лечения): * – достоверные различия с результатами до лечения; ** – достоверные различия между группами.

Концентрация ХГ в сыворотке крови здоровых женщин контрольной группы в динамике беременности во II триместре составила 21425 [15400; 27300] мМЕ/мл, в III триместре увеличилась до 26825 [20337; 31462] мМЕ/мл ($p < 0,05$). При угрожающем прерывании беременности и ХФПН выявлено уменьшение уровня ХГ в основной и группе сравнения. В III триместре уровень ХГ при осложнённой беременности составил 17800 [14587; 20975] мМЕ/мл – в первой группе и 16950 [14400; 20337] мМЕ/мл – во второй группе, что в 1,5 раза ниже значений контрольной группы.

После лечения озоном и утрожестаном уровень ХГ во II триместре составил 35575 [28725; 41500] мМЕ/мл, превысив значения, адекватные сроку беременности ($p < 0,001$). В группе пациенток, получивших традиционное лечение, продукция ХГ возросла на 6,9 % ($p < 0,001$). Среднее содержание ХГ после лечения у пациенток основной группы в III триместре беременности достоверно увеличилось с 17800 [14587; 20975] мМЕ/мл до 36425 [28925; 42275] мМЕ/мл – возросло в 2 раза ($p < 0,001$). Традиционное лечение беременных, проведённое в III триместре, привело к увеличению уровня ХГ на 6,9 % (рис. 4).

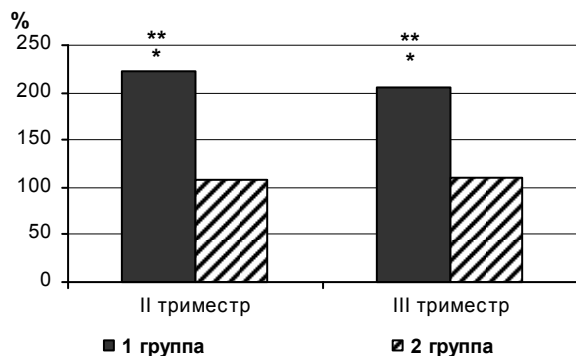


Рис. 4. Относительные значения хорионического гонадотропина у обследуемых женщин после лечения (100 % – результаты до лечения): * – достоверные различия с результатами до лечения; ** – достоверные различия между группами.

Средний недельный прирост ХГ у пациенток основной группы во II триместре – в 2,1 раза, в III триместре – в 1,9 раза – превысил тот же показатель у пациенток группы сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при физиологически протекающей беременности содержание стероидных гормонов ФПК (Рg и E_3) увеличилось по мере развития гестации, что способствовало пролонгированию её, росту и развитию плода. Активность ПЛ и ХГ в динамике неосложнённой беременности возросла, обеспечивая энергетические потребности плода и состояние инертности матки.

Анализ содержания стероидных и пептидных гормонов ФПК у пациенток с угрожающими преждевременными родами и сопряженной с ними ХФПН свидетельствует о снижении гормонопродуцирующей функции ФПК. Можно предположить, что изменения гормональных параметров в системе «мать – плацента – плод» способствуют доминированию факторов, активирующих сократительную деятельность миометрия.

После лечения беременных медицинским озоном в сочетании с утрожестаном было выявлено, что синтез гормонов Рg, E_3 , ПЛ и ХГ не только нормализовался до исходных цифр, но и возрос.

Таким образом, исследование гормонопродуцирующей функции ФПК при угрожающих преждевременных родах и плацентарной недостаточности показало корригирующее, нормализующее и стимулирующее влияние применяемого нами сочетанного метода терапии – озона и утрожестана – на продукцию Рg, E_3 , ПЛ и ХГ. Традиционное лечение, проведённое в группе сравнения, было менее результативным, что проявлялось отставанием от нормальных уровней гормонов в динамике беременности.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с угрожающими преждевременными родами и сопряжённой с ними хронической фетоплацентарной недостаточностью выявлены нарушения в гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса, что проявляется кратным уменьшением содержания стероидных – прогестерона (Рg), эстриола (E_3), и пептидных гормонов – плацентарного лактогена (ПЛ) и хорионического гонадотропина (ХГ) в сроки 22 – 36 недель.

2. Применение в лечении угрожающих преждевременных родов метода озонотерапии в комплексе с утрожестаном у пациенток с нарушенным гормональным балансом приводит к нормализации и стимуляции показателей гормонопродуцирующей функции ФПК: возрастанию уровня E_3 , увеличению содержания Рg, повышению концентрации ПЛ, увеличению содержания ХГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние озонотерапии и гипербаротерапии на гормонопродуцирующую функцию фетоплацен-

тарного комплекса, состояние свёртывающей системы крови и морфологию плаценты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Х.М. Апумайта Клементе [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 35–38.

2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. — М.: Литера, 2008. — 199 с.

3. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 2. — С. 51–53.

4. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мионов А.В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре прогестагенами // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 35–37.

5. Роль угрозы прерывания беременности в генез развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров [и др.] // Гинекология. — 2010. — Т. 12, № 5. — С. 33–37.

6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — 447 с.

7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА, 2010. — 534 с.

8. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: МИА, 2005. — 295 с.

9. Современные методы лечения при преждевременных родах / О.В. Макаров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 2. — С. 31–33.

10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. — М.: ООО МИА, 2007. — 224 с.

11. Фетоплацентарная недостаточность / Т.Е. Белокрыницкая [и др.]. — Чита, 2009. — 191 с.

12. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 159 с.

13. Glukhovets B.I., Rets L.V. Fetal compensatory and abnormal reactions in fetoplacental insufficiency // Arkh. Patol. — 2008. — Vol. 70, N 2. — P. 59–62.

14. Hypoxicischemic encephalopathy associated with placenta insufficiency in a cloned foal / A.L. Wilcox [et al.] // Vet. Pathol. — 2009. — Vol. 46, N 1. — P. 75–79.

15. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. Fonceca [et al.] // Am. J. Obstet. Gynec. — 2003. — Vol. 188. — P. 419–424.

Сведения об авторах

Ерофеев Борис Борисович — заведующий послеродовым отделением акушерского отделения краевой клинической больницы, врач высшей категории, соискатель кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Коханского, 5)

Иозефсон Сергей Абрамович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672000, г. Чита, ул. Балябина д. 14, к. 608; тел.: 8 (914) 496-87-90)