

Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препаратов прогестерона

О.А. ПУСТОТИНА

Placental insufficiency and treat of pregnancy loss—arguments for use of progesteron drugs

O.A. PUSTOTINA

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (дир. — акад. РАМН проф. В.И. Кулаков), Москва,

Стероидные гормоны имеют ключевое значение в формировании и развитии беременности. Ведущую роль в этом процессе выполняют эстрогены. Они обеспечивают рост, созревание и овуляцию яйцеклетки, участвуют в регуляции биосинтеза прогестерона, оказывают выраженное воздействие на иммунокомпетентные клетки [1, 2, 21], повышают уровень маточно-плацентарного кровотока и объем циркулирующей крови [22], подготавливают организм беременной к родам [14]. Продукция эстрогенов при беременности значительно выше, чем вне ее, причем 80–90% занимает фракция эстриола. Синтез эстриола начинается в надпочечниках и печени плода, где из холестерина, поступающего с кровью матери, образуется прегненолон и далее — 16 α -дигидроэпиандростерона-сульфат. Это соединение попадает в плаценту и в присутствии плацентарных ферментов из него образуется эстриол, который секретируется в материнский кровоток [2]. Уровень эстриола в материнской крови прогрессивно повышается с течением беременности, служит маркером внутриутробного состояния плода и используется в программах массового скрининга беременных для исключения пороков развития и хромосомных аномалий [17, 19]. Нарушение синтеза эстриола происходит при задержке внутриутробного развития (ЗВУР), гипоплазии надпочечников плода, плацентарной недостаточности (ПН), гестозе [12, 13, 22]. По данным I. Gerhard и соавт. (1986), при значительном снижении уровня эстриола перед родами в 2 раза чаще, чем в общей популяции, рождаются дети с низкой оценкой по шкале Апгар, и во столько же раз выше их заболеваемость в течение первого года жизни.

Крайне важным для развития и нормального течения беременности является действие прогестерона и его метаболитов. Прогестерон является главным гормоном беременности. Он необходим для трансформации эндометрия в децидуальную ткань и подготовки к имплантации эмбриона [1, 8, 18], способствует развитию и васкуляризации миометрия, снижает его тонус и возбудимость [5, 10, 11]. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор обеспечивает иммунную толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону и локальный гемостаз в эндометрии [11, 18]. Кроме того, прогестерон имеет высокую антиэстрогенную активность, дает умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффекты, а также повышает мобильность (улучшается эластичность) сосудов. До 12 нед беременности синтез прогестерона происходит в желтом теле яичников, позднее — в плаценте. До 90% гормона поступает в кровоток матери, остальные 10% — в организм плода, где он является предшественником синтеза фетальных стероидов. Прогестерон и эстрогены являются основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия во время менструального цикла. Нарушение секреторной трансформации эндометрия приводит к неадекватному развитию плодного яйца и прерыванию беременности [1, 2]. Наиболее часто к дисхронизации развития эндометрия и прерыванию беременности приводит недостаточная продукция про-

гестерона желтым телом яичников, которая имеет место при таких заболеваниях женщины, как гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипер- и гипотиреоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз [3, 4]. В то же время механизм прерывания беременности в ранние сроки может быть обусловлен не только недостаточной продукцией прогестерона, но и снижением количества и нарушением синтеза рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии [1]. Недостаточность рецепторного аппарата возникает на фоне хронических воспалительных процессов, изменений в матке после внутриматочных манипуляций, тяжелых соматических заболеваний, анатомических изменений внутренних половых органов [2–4]. Развитие беременности у этих пациенток происходит изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и развитием ПН. Прогрессирование ПН при отсутствии своевременного лечения приводит к стойкому и в ряде случаев необратимому снижению концентрации прогестерона, что, по мнению некоторых исследователей, является в большинстве случаев основной причиной прерывания беременности во второй половине [2].

Целью исследования был сравнительный анализ уровня стероидных гормонов в сыворотке крови беременных при угрозе прерывания, ПН и при отсутствии этих осложнений; обоснование показаний к применению препаратов прогестерона во второй половине беременности.

Были обследованы 258 женщин с одноплодной беременностью и отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, их последы и новорожденные дети. Применены клинико-анамнестические, функциональные, морфологические, статистические методы исследования. Концентрация прогестерона и эстриола в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом: у 200 женщин — в 38–40 нед и у 58 — в 28–33 нед беременности.

Данные литературы о концентрации стероидных гормонов в сыворотке крови матери при доношенной беременности разноречивы [8]. В нашем исследовании уровень прогестерона в 38–40 нед беременности находился в пределах 458–2232 нмоль/л, эстриола — 10–110 нмоль/л и более.

У 125 обследованных женщин с доношенной беременностью отмечались симптомы угрозы прерывания в различные сроки; у 138 при морфологическом исследовании послуда были выявлены гистологические признаки ПН (патологическое созревание ворсинчатого дерева, множественные очаги инфарктов, кровоизлияний, отложений фибриноида, нарушение васкуляризации ворсин, проявления компенсаторно-приспособительных реакций различной степени выраженности, склерозирование сосудов); у 95 беременных угроза прерывания сочеталась с ПН (1-я основная группа). У 32 женщин эти осложнения отсутствовали (1-я контрольная группа). Во всех случаях родились живые доношенные дети.

При неосложненном течении беременности (1-я контрольная группа) средний уровень прогестерона составил 1246 ± 467 нмоль/л, при этом 72% значений было выше 1100 нмоль/л (табл. 1). Средняя концентрация эстриола составила

Таблица 1. Концентрация прогестерона и эстриола в сыворотке крови матери при нормальном и осложненном течении доношенной беременности (n=200)

Группа	Прогестерон		Эстриол	
	<1100 нмоль/л, абс. (%)	X±δ	<80 нмоль/л, абс. (%)	X±δ
I-я контрольная (n=32)	9 (28)	1246±467	7 (22)	89±35
I-я основная (n=168):				
с ПН (n=138)	87 (62)	983±442	63 (45)	79±29
с ПН+ЗВУР плода (n=20)	18 (90)	806±312	14 (70)	58±33
с угрозой прерывания (n=125)	71 (57)	1011±367	61 (49)	77±28
с ПН+угрозой прерывания (n=95)	70 (74)	922±318	50 (53)	75±27

Таблица 2. Особенности течения беременности у женщин, перенесших угрозу ее прерывания в I триместре, при назначении препаратов прогестерона в составе комплексной терапии и без них (n=75)

Особенности течения беременности	Группа					
	Iа контрольная (n=15)		I-я основная (n=15)		Iа сравнения (n=45)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания	13	87	5	33	27	60
Терапия β-миметиками	12	80	1	7	18	40
Плацентарная недостаточность	15	100	10	67	35	78
ЗВУР плода	4	27	2	13	7	16
Гестоз	7	47	4	27	17	38

Таблица 3. Концентрация прогестерона в сыворотке крови матери при сроке беременности 28—33 нед

Группа	Прогестерон, нмоль/л		X±δ
	абс.	%	
2-я контрольная (n=18)	2	28	895±115
2-я основная (n=40)	33	83	577±238

89±35 нмоль/л, у большинства женщин (78%) этот показатель был выше 80 нмоль/л.

При наличии морфологических признаков ПН средний уровень прогестерона был ниже за счет большого количества (63%) значений менее 1100 нмоль/л. Средняя концентрация эстриола была меньше, так как около половины (45%) показателей не превысило 80 нмоль/л. По мнению некоторых авторов, снижение уровня прогестерона и эстриола, а также их метаболитов в крови и моче беременной является первым признаком нарушения состояния плода и функционирования плаценты, при которых дальнейшее пролонгирование беременности сомнительно [2].

Длительно текущая ПН приводит к нарушению состояния и ЗВУР плода [2, 17]. При морфологическом исследовании 20 последов при наличии ЗВУР были выявлены признаки суб- и декомпенсированной ПН, характеризующейся патологической незрелостью ворсинчатого дерева с большим количеством хаотичных склерозированных ворсин и слабо выраженными компенсаторно-приспособительными процессами. В большинстве этих случаев отмечена низкая концентрация плацентарных стероидов: прогестерона в 90% наблюдений и эстриола в 70%.

В группе женщин с угрозой прерывания в различные сроки беременности большинство значений концентрации

исследуемых гормонов также было снижено. При сочетании угрозы прерывания с ПН средняя концентрация прогестерона уменьшилась более значительно.

Таким образом, несмотря на значительные колебания концентраций стероидных гормонов в сыворотке крови матери при доношенной беременности, выявлено их снижение при ПН и угрозе прерывания беременности, наиболее выраженное при сочетании этих осложнений друг с другом и с ЗВУР плода.

Как известно, основы для дальнейшего течения беременности закладываются в I триместре. Нарушение развития и имплантации плодного яйца приводит к угрозе прерывания беременности, ПН. Кроме того, с "качеством" nidации трофобласта связано возникновение гестоза [2, 7, 22].

Среди женщин, которым гормональное исследование проводилось при доношенной беременности, 115 перенесли угрозу выкидыша в I триместре беременности. У 62% из них она сохранилась и во второй половине, у 78% — сформировалась ПН, у 45% — эти осложнения сочетались друг с другом, у 46% — развился гестоз различной степени тяжести. 65% женщин с угрозой прерывания в I триместре беременности имели эндокринные нарушения (гиперандрогения надпочечникового и/или яичникового генеза, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы), сопровождающиеся недостаточным синтезом прогестерона в яичниках. Как известно, именно прогестероновая недостаточность является одной из основных причин невынашивания беременности и в ряде случаев — бесплодия. Привычное невынашивание, первичное или вторичное бесплодие имели место в анамнезе у 55% женщин этой группы. Кроме того, 64% женщин страдали хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, 17% — имели пороки развития и 11% — множественную миому матки, 27% — рубец на матке после кесарева сечения или консервативной миомэктомии. 37% беременностей наступило после стимуляции овуляции, или экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона, или после заместительной терапии гестагенами во вторую фазу цикла.

Признаки угрозы прерывания (тянущие боли внизу живота и в области поясницы, кровяные выделения из половых путей) были выявлены на 4–7-й неделе беременности, у 53% из них при ультразвуковом исследовании обнаружена частичная отслойка хориона. Всем беременным проводилась комплексная терапия, включающая спазмолитические средства (но-шпа, магне В6, свечи с папаверином, баралгин, магния сульфат), метаболические (витамины, актовегин, фолиевая кислота), кровоостанавливающие (дицинон, викасол) и др.

В 1-й основной группе в комплекс лечения 60 женщинам был включен препарат натурального прогестерона в микронизированной форме — утрожестан. Он обладает всеми свойствами природного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы (жировой, углеводный). Весьма существенным преимуществом утрожестана как натурального прогестерона является его регулирующее действие на водно-электролитный обмен (антиминералокортикоидный эффект), на метаболизм андрогенов (антиандрогенный эффект), положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и артериальное давление, а также отсутствие негативного влияния на систему гемостаза, имеющегося в той или иной степени у синтетических аналогов [6, 16]. Утрожестан назначался по 100–200 мг 2–3 раза в день перорально или вагинально.

45 женщин (из 60), составивших 1а группу сравнения, прием утрожестана прекратили в 12–16 нед беременности на фоне постепенного, в течение 7–10 дней, снижения дозы препарата. В 1а основной группе, состоящей из 15 женщин, утрожестан назначали и после этого срока по 200–300 мг (по 1 таблетке 2–3 раза) в день до 35–36 нед беременности (постепенно снижая дозу в последнюю неделю). 15 беременным 1а контрольной группы проводилась комплексная сохраняющая терапия без препаратов прогестерона. Почти у всех (87%) из них угроза прерывания сохранилась и в более поздние сроки (табл. 2). У 80% проводилась инфузионная терапия β-миметиками с последующим длительным пероральным приемом их в таблетированной форме. Около половины (47%) беременностей осложнились гестозом различной степени тяжести. Во всех случаях при гистологическом исследовании были выявлены признаки ПН, в 27% сочетающиеся с ЗВУР плода.

Включение препарата прогестерона (утрожестана) в состав комплексной терапии угрозы прерывания беременности привело к улучшению ряда показателей: уменьшилась частота ПН, на 9–20% реже развивался гестоз, на 11–14% — ЗВУР плода. При применении утрожестана до 16 нед беременности в 1,5 раза снизился риск угрозы прерывания беременности во второй половине и в 2 раза — необходимость назначения β-миметиков. У женщин, принимавших утрожестан длительно, частота угрозы прерывания в поздние сроки беременности еще более уменьшилась: в 1,8 раза стала меньше, чем в группе сравнения и в 2,6 раза меньше, чем в 1а контрольной группе. Только в одном случае потребовалось назначение β-миметиков.

Общепризнано, что недостаточный синтез прогестерона яичниками, является частой причиной угрозы прерывания беременности до 12 нед [2, 10]. Но не все разделяют мнение о том, что угроза прерывания беременности в более поздние сроки также может быть обусловлена недостаточным синтезом прогестерона, но только в плаценте.

Мы провели сравнительный анализ концентраций прогестерона в сыворотке крови у 40 пациенток, поступивших на стационарное лечение в связи с выраженной угрозой прерывания в 28–33 нед беременности (2-я основная группа), и у 18 беременных в эти же сроки с неосложненным течением гестационного процесса (2-я контрольная группа). Концентрация прогестерона у пациенток обеих групп находилась в пределах колебаний от 327 до 1209 нмоль/л. Средний уровень его на фоне угрозы прерывания беременности был ниже, чем без нее (табл. 3), причем 83% значений этого по-

казателя не превышало 800 нмоль/л. При неосложненной беременности 72% показателей концентрации прогестерона было выше этого уровня.

Известно, что прогестерон оказывает выраженное токолитическое действие, механизм которого связан с активацией β-адренергической реакции миометрия. Недостаточный синтез его в плаценте приводит к неполному блокированию α-адренорецепторов и окситоцинового эффекта простагландина F_{2α}, в результате чего сократительная активность матки усиливается [6, 15, 20].

Двойной слепой плацебо-контролируемый эксперимент, проведенный R. Erny и соавт. (1986), показал, что пероральный прием 400 мг утрожестана во всех случаях угрозы преждевременных родов на 30–36-й нед инициировал увеличение концентрации прогестерона через час на 50% в миометрии и у 2/3 пациенток — в крови. Этот рост у 80% беременных привел к уменьшению сокращений матки, хотя и не настолько сильному и быстрому, как при внутривенном введении β-миметиков. G. Noblot и соавт. [15] показали, что 100% результатов можно добиться совместным назначением утрожестана и β-миметиков, так как их действие дополняет друг друга. Эта комбинация позволяет снизить дозу и длительность введения β-миметиков, уменьшая опасность сердечно-сосудистых осложнений и сокращая срок госпитализации [9].

Мы провели сравнительную оценку эффективности лечения угрозы прерывания беременности в 27–33 нед внутривенными инфузиями β-миметиков и при сочетании с ними утрожестана. В одной группе, состоящей из 25 беременных, для купирования маточных сокращений проводилось внутривенное капельное введение 5 мг гинипрала в 400 мл 6% раствора хлорида натрия в течение 6–8 ч с последующим переходом на таблетированный прием препарата. При этом 5 (25%) беременным потребовалась повторная инфузия раствора в последующие 1–2 сут в связи с неполной релаксацией матки. В дальнейшем, прием гинипрала осуществлялся по 1 таблетке (0,5 мг) 6 раз в день в течение 10 дней, с постепенным снижением дозы до 1/2—1 таблетки 4 раза в день. Препарат назначался длительно: до 36–37 нед беременности. У 12% женщин через 2–3 нед после стационарного лечения угроза прерывания возобновилась. Им вновь была проведена инфузионная терапия β-миметиками с положительным эффектом. 15 беременным другой группы одновременно с инфузией β-миметиков назначалось 400 мг утрожестана перорально или вагинально один раз в день. Со следующего дня доза его снижалась до 300 мг (по 1 таблетке 3 раза в день) и сочеталась со спазмолитическими средствами (но-шпа перорально или внутримышечно, магне В6). Через 5–10 дней прием утрожестана продолжался по 100 мг 2 раза в день до 35–36 нед беременности (с постепенным снижением дозы в последнюю неделю), спазмолитические средства назначались по мере необходимости. Положительный эффект от проводимой терапии в первые сутки был достигнут в 93% случаев, и только в одном потребовалась повторная инфузия β-миметиков. В дальнейшем признаки выраженной угрозы прерывания беременности не отмечались. В обеих группах родились живые доношенные дети, при морфологическом исследовании последов выявлены признаки ПН.

Таким образом, полученные результаты показали, что применение утрожестана было оправдано для лечения угрозы прерывания во второй половине беременности. Сочетание его с внутривенным введением β-миметиков привело к более быстрому достижению спазмолитического эффекта и в 5,7 раза снизило необходимость их повторных инфузий. Кроме того, назначение поддерживающей дозы утрожестана — 200–300 мг/сут в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпа, магне В6) способствовало дальнейшему благоприятному течению беременности без применения β-миметиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондриков Н.И. Журнал практ гинекол 1999; 1: 1: 12—19.
2. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности. М 2000; 222.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 304.
4. Сметтик В.П., Тумилович Н.М. Неоперативная гинекология. М: Медицина 1999; 7—69.
5. Challis J.R.G., Matthews S.G., Gibb W., Lye S.J. Endocr Rev 2000; 21: 514—550.
6. De Lignieres B. Clin Ther 1999; 21: 41—60.
7. Ficicioglu C., Kutlu T. J Obstet Gynec 2003; 23: 2: 134—137.
8. Goharkhay N., Stanczyk F.Z., Zhang L., Wing D.A. J Matern Fetal Med 2001; 10: 3: 197—202.
9. Graham J.D., Clarke C.L. Endocr Rev 1997; 18: 502—519.
10. Kumar S., Zhu L.J., Polihronis M. et al. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4443—4450.
11. Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F. Ann NY Acad Sci 2001; 943: 77—88.
12. Mucci L.A., Iagiou P., Tamimi R.M. et al. Cancer Causes Control 2003; 14: 4: 311—318.
13. Mueller A., Koebnick C., Binder H. et al. Med Hypotheses 2005; 64: 3: 553—557.
14. Murphy Goodwin T. Am J Obstet Gynec 1999; 180: 208—213.
15. Noblot G., Audra P., Dargent D. et al. Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 1991; 40: 203—209.
16. Norman N.R., Morse C.A., Dennerstein L. Fertil Steril 1991; 56: 1034.
17. Ilagan J.G., Stamillo D.M., Ural S.H. et al. Am J Obstet Gynec 2004; 191: 4: 1465—1469.
18. Piccini M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S. J Neuroimmunol 2000; 109: 30—33.
19. Sharony R., Grinshpun-Cohen J., Rabi K. et al. J Maternal Fetal Neonatal Med 2003; 13: 5: 300—304.
20. Stock M.K., Metcalfe J.M. Eds Knobil E., Neill J.D. Physiol Reprod NY: Raven Press Ltd 1994; 947—983.
21. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. Int Immunopharmacol 2001; 1: 1037—1048.
22. Zeisler H., Jirecek S., Hohlagschwandner M. et al. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 12: 458—461.