

Препараты прогестерона в комплексной терапии угрозы преждевременных родов

О.А. ПУСТОТИНА

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН

Известно, что прогестерон является основным стероидным гормоном беременности. Он необходим для трансформации эндометрия в децидуальную ткань и подготовки к имплантации эмбриона, способствует росту и васкуляризации миометрия, снижает его тонус и возбудимость.

Прогестерон-индуцированный – блокирующий фактор, обеспечивает иммунологическую толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону и локальный гемостаз в эндометрии (14, 17). Кроме того, прогестерон проявляет высокую антиэстрогенную активность, умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффект, а также улучшает эластичность сосудов.

До 12 недель беременности синтез прогестерона происходит в желтом теле яичников, позднее – в плаценте и прогрессивно увеличивается в динамике беременности (1, 10, 11). Около 90% гормона поступает в кровотоки матери, остальные 10% – в организм плода, являясь предшественником синтеза фетальных стероидов.

Стероидные гормоны считаются основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия во время менструального цикла и в перимплантационный период. Нарушения секреторной трансформации эндометрия приводят к неадекватному развитию плодного яйца и прерыванию беременности (2, 5, 12). Наиболее частой причиной дисхронизации развития эндометрия и прерывания беременности считается недостаточная продукция прогестерона желтым телом яичников, которая лежит в основе таких заболеваний, как гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипер- и гипотиреоз, хронические воспали-

тельные заболевания органов малого таза, эндометриоз и др. (5, 6).

В то же время, механизм прерывания беременности на ранних сроках может быть обусловлен не только недостаточной продукцией прогестерона, но и снижением количества и нарушением синтеза рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии (2). Недостаточность рецепторного аппарата возникает на фоне хронических воспалительных процессов, изменений в матке после внутриматочных манипуляций, тяжелых соматических заболеваний, анатомических изменений внутренних половых органов (3, 5, 6).

Развитие беременности у этих пациентов происходит изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и развитием плацентарной недостаточности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как показали результаты наших исследований (4), у беременных, имеющих хронические инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, эндокринную патологию, анатомические особенности матки, рубцы на матке после кесарева сечения и/или консервативной миомэктомии, отягощенный акушерский анамнез при морфологическом исследовании последа часто выявляются гистологические признаки плацентарной недостаточности (нарушение созревания ворсинчатого дерева с преобладанием хаотичных склерозированных ворсин, склероз и стеноз, нарушение васкуляризации сосудов и стромы ворсин). В этих случаях средний уровень сывороточного прогестерона, полученный накануне родоразрешения ниже, чем в группе здоровых женщин с неосложненным течением беременности и отсутствием гистологических при-

знаков плацентарной недостаточности (983 ± 442 и 1246 ± 467 нмоль/л, соответственно). Кроме того, угроза прерывания во второй половине беременности также сочеталась со снижением сывороточной концентрации прогестерона, в среднем, до 1011 ± 367 нмоль/л.

Причиной прерывания беременности во второй половине и угрозы преждевременных родов, по мнению ряда исследователей, может являться снижение концентрации прогестерона при прогрессировании плацентарной недостаточности (3, 8, 9).

Несмотря на общепринятое мнение о том, что недостаточный синтез прогестерона яичниками, является частой причиной угрозы прерывания беременности до 12 недель (3, 13), не все разделяют утверждение о том, что угроза прерывания беременности в более поздние сроки может быть также обусловлена недостаточным синтезом прогестерона только в плаценте.

На первом этапе нашего исследования мы провели сравнительный анализ концентрации прогестерона в сыворотке крови 40 пациенток, поступивших на стационарное лечение во II акушерское отделение ГУ НЦ АГиП РАМН с выраженной угрозой прерывания в 28-33 недели беременности, и 18-ти беременных в эти же сроки с неосложненным течением гестационного процесса (контрольная группа).

Концентрация прогестерона у пациенток обеих групп находилась в пределах $327-1209$ нмоль/л. Средний уровень прогестерона на фоне угрозы прерывания беременности оказался ниже, чем в контрольной группе (таблица 1).

Известно, что прогестерон оказывает выраженным токолитическим действием, механизм которого свя-

зан 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 (7, 9, 15).

На втором этапе мы провели сравнительную оценку эффективности лечения угрозы прерывания в 27-33 недели беременности внутривенными инфузиями β-миметиков, при сочетании с препаратами прогестерона.

В одной группе (группе сравнения), состоящей из 25-ти беременных с угрозой преждевременных родов, для купирования маточных сокращений проводилось внутривенное капельное введение 5 мг гинипрала в 400 мл 6% раствора хлорида натрия в течение 6-8 часов с последующим переходом на таблетированный прием препарата.

Некоторым беременным (25% – 5 чел.) потребовалась повторная инфузия раствора в последующие 1-2 суток, 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 ½-1 таблетки 4 раза в день. Препарат назначался длительно – до 36-37 недель беременности. У 12% женщин через 2-3 недели после стационарного лечения, несмотря на прием препарата, признаки угрозы прерывания возобновились. Им вновь была проведена инфузионная терапия β-миметиками.

Части беременным основной группы (15 чел), одновременно с инфузией β-миметиков назначалась 400 мг утрожестана перорально или вагинально однократно. 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 недель беременности (с постепенным снижением в последнюю неделю), спазмолитические средства назначались по мере необходимости. Положительный эффект от проводимой терапии в первые сутки был уже достигнут в 93% случаев, и только в одном потребовалась повторная инфузия β-миметиков. В дальнейшем признаков выраженной угрозы прерывания беременности не отмечалось. В обеих группах родились живые доношенные дети, при морфологическом исследовании последов определялись гистологические признаки плацентарной недостаточности.

Утрожестан – это препарат натурального прогестерона в микронизированной форме для перорального и вагинального применения (7, 16). Он обладает всеми свойствами природного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, артериальное давление и систему гемостаза, имеющиеся в той или иной степени у синтетических аналогов. Утрожестан назначается с целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания, привычных выкидышах, программах экстракорпорального оплодотворения (5, 7, 9). Данные литературы о применении утрожестана достаточно обширны. Одни авторы считают целесообразным назначение его при угрозе прерывания в основном в 1-ом триместре беременности (11, 13), другие – рекомендуют использовать его и в более поздние сроки (7-9). Одним из результатов двойного слепого плацебо-контролируемого эксперимента, проведенного R.Erny и соавт. (9), была демонстрация того, что пероральный прием 400 мг утрожестана во всех случаях угрозы прерывания беременности на 30-36


Таблица 1. Средний уровень прогестерона в сыворотке крови матери в 28-33 недели беременности (нмоль/л).

Группы исследования	СД
Группа контроля (n=18)	895±115
Угроза прерывания в 28-33 недели беременности (n=40)	577±238

неделе инициировал увеличение через час на 50% концентрации прогестерона в миометрии, что привело к уменьшению патологической сократительной активности матки у 80% беременных. Хотя лечебный эффект манифестирует не настолько сильно и быстро, как при внутривенном введении только β-миметиков. Noblot и соавт. (15) показали, что положительного длительного результата можно добиться при совместном использовании утрожестана и β-миметиков, так как их действие дополняет друг друга (8).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами результаты показали, что режим применения утрожестана для лечения угрозы прерывания во 2-й половине беременности в сочетании с внутривенным введением β-миметиков приводит к более быстрому и длительному достижению спазмолитического эффекта и в 5,7 раза снижает необходимость их повторных инфузий. Кроме того, назначение поддерживающей дозы утрожестана в 200-300 мг/сут в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпа, магне В6) способствует дальнейшему благоприятному течению беременности без терапии β-миметиками.

Проведенное нами исследование показало, что сочетанное применение препаратов прогестерона с внутривенным капельным введением β-миметиков позволяет снизить дозу и длительность их введения, уменьшая опасность сердечно-сосудистых осложнений и сокращая срок госпитализации. 

Список литературы:

- Баграмян Э.Р., Фанченко Н.Д., Колодько В.Г. // Акуш. и гин. – 1986. – №6. – С.33-6.
- Кондриков Н.И. // Журнал практ. гинекология. – Т.1, №1. – 1999. – С.12-9.
- Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности // М., 2000. – 222 с.
- Пустотина О.А. // Трудный пациент. – 2005. – Том 3, №9. – С.12-16.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности // М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
- Сметник В.П., Тумилович Н.М. Неоперативная гинекология // М.: Медицина. – 1999. – С.7-69.
- De Lignieres B. // Clin. Therap. – 1999. – Vol. 21. – P.41-60.
- Erny R., Pigne A., Prouvost C. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 154. – P.525-9.
- Ferre F., Uzan M., Janssens Y. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 148. – P.26-34.
- Goharkhay N., Stanczyk F.Z., Zhang L., Wing D.A. // J. Matern. Fetal. Med. – 2001. – Vol. 10(3). – P.197-202.
- Graham J.D., Clarke C.L. // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18. – P.502-19.
- Henson M.C., Pepe G.J., Albrecht E.D. // Endocrinol. – 1987. – Vol. 121. – P.1265-71.
- Kumar S., Zhu L.J., Polihronis M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P.4443-50.
- Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 943. – P.77-88.
- Noblot G., Audra P., Dargent D. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol. – 1991. – Vol. 40. – P.203-9.
- Norman N.R., Morse C.A., Dennerstein L. // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56. – P.1034.
- Piccinni M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S. // J. Neuroimmunol. – 2000. – Vol. 109. – P.30-3.