

¹ Московский
областной
перинатальный
центр

² Федеральный
медицинский
биофизический
центр
им. А.И. Бурназяна

³ Видновский
перинатальный
центр

⁴ Раменский
родильный дом

Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности

О.Ф. Серова^{1, 2}, Н.И. Соваев³, С.Ю. Марченко⁴, Л.В. Седая^{1, 2},
Н.В. Шутикова^{1, 2}

Адрес для переписки: Ольга Федоровна Серова, olga-serova@yandex.ru

Невынашивание беременности обусловлено многими факторами, в том числе уровнем простагландинов, оказывающих выраженное вазопрессорное и миотоническое действие. Авторы обследовали 100 женщин с применением ультразвукового, морфологического, иммуноферментного, а также бактериологических и общеклинических методов исследования. Было установлено: повышение продукции простагландинов E2 и F2-альфа на фоне преобладания воспалительных процессов в эндометрии является одним из патогенетических механизмов спонтанного аборта. Соответственно определение сывороточного уровня простагландинов у женщины в период гестации дает возможность прогнозировать исход беременности. Применение Утрожестана для лечения угрозы прерывания беременности позволяет уменьшить продукцию простагландинов и, следовательно, снизить частоту репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, простагландины, прогестерон

Актуальность

Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих причин. Самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность часто вызваны не одним, а несколькими факторами, возникающими одновременно или

последовательно [1–3]. Наиболее частыми из них, по мнению большинства авторов, являются гормональные нарушения и хронические воспалительные процессы в эндометрии [4–6]. Однако для механизма прерывания беременности независимо от причины, его

вызвавшей, характерен ряд процессов с участием многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов, обладающих выраженным вазопрессорным и миотоническим действием. Термин «простагландины» впервые употребил шведский физиолог U. von Euler, обнаруживший их в секрете предстательной железы (prostate gland). Позже они были найдены во всех органах и тканях и стали предметом пристального изучения. S. Bergström, ученик U. von Euler, выделил в кристаллическом виде простагландины, образующиеся в органах репродуктивной системы: простагландин F2-альфа, получивший наименование за растворимость в фосфатном буфере, и простагландин E2, названный по слову ester – эфир, которым извлекался этот простагландин [7, 8]. За исследования простагландинов ученикам U. von Euler была присуждена Нобелевская премия.

Простагландины участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе: регуляции менструального цикла, перистальтике маточных труб, ову-



ляции, продвижении яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки. Простагландины E2 и F2-альфа имеют одинаковый молекулярный вес и очень сходное строение, но в корне различаются биологическими свойствами. Простагландин E2 способствует улучшению микроциркуляции в тканях, оксигенации крови, расщеплению коллагена за счет активизации протеолитических ферментов, что приводит к размягчению и расширению шейки матки. Простагландин F2-альфа оказывает противоположное действие: вызывает спазм сосудов, нарушение гемодикуляции и ишемию тканей, усиливает чувствительность миометрия к окситоцину, вследствие чего повышается тонус матки [2, 4]. Стимулируют продукцию простагландинов катехоламины, брадикинин, ангиотензин, а также ишемия и механическое повреждение клеток. Ингибируют продукцию простагландинов глюкокортикоиды, прогестерон, нестероидные противовоспалительные средства. Учитывая большое значение простагландинов в регуляции функции репродуктивной системы, представляется интересным определить их роль в генезе репродуктивных потерь и возможность корректировать нарушение их продукции.

Цель исследования

Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в профилактике невынашивания беременности.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациенток в возрасте от 18 до 41 года, которые прошли комплексное обследование с использованием общеклинического, бактериологического, ультразвукового, морфологического, иммуноферментного (определение плацентарных гормонов, простагландинов E2 и F2-альфа в эндометрии и сыворотке крови) исследований.

Пациентки были разделены на три группы. I (основную) группу со-

ставили 50 женщин с прерыванием беременности в первом триместре: IA подгруппа – 25 женщин с неразвивающейся беременностью, IB подгруппа – 25 женщин с самопроизвольным абортom. Во II (основную) группу вошли 25 беременных с угрозой невынашивания в первом триместре. В III (контрольную) группу включили 25 практически здоровых женщин, которым производился медицинский аборт.

Результаты исследования

По возрасту пациентки сравниваемых групп не имели достоверных различий. Однако экстрагенитальные заболевания чаще отмечались у женщин I и II групп по сравнению с контрольной: хронический тонзиллит был у 30, 28 и 16% соответственно, хронический пиелонефрит – у 10, 8 и 4% соответственно, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 8, 4 и 2% соответственно. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе преобладали у пациенток I группы (64%) по сравнению со II (32%) и III (10%) группами. Гормональные нарушения функции яичников в анамнезе встречались чаще у пациенток I (30%) и II (28%) групп по сравнению с контрольной (4%).

Прерывание беременности у пациенток I группы происходило в сроки от шести до 12 недель. Причем у 27 (54%) женщин это была повторная потеря беременности. По данным гистологического исследования материала соскоба из полости матки, основными

причинами неразвивающейся беременности (IA подгруппа) были хронический эндометрит в сочетании с неполной гестационной перестройкой эндометрия (68%) и гормональные нарушения, приводящие к его неполной децидуальной трансформации (28%). При спонтанном абортe (IB подгруппа) выявлялись обратные соотношения этих этиологических факторов (32 и 54% соответственно). Патологических изменений эндометрия у пациенток контрольной группы не наблюдалось.

Сравнительный анализ содержания простагландинов E2 и F2-альфа в эндометрии показал, что их максимальные значения определялись при спонтанном абортe ($17612,5 \pm 675,3$ и $19881,8 \pm 348,6$ пг/мл соответственно), в то время как при неразвивающейся беременности (IA подгруппа) их уровень был ниже, чем в контрольной группе ($8180,4 \pm 112,3$ и $10338 \pm 598,6$ пг/мл; $11831 \pm 232,5$ и $14925 \pm 738,9$ пг/мл соответственно). Возможно, это является одной из причин отсутствия отторжения хориального мешка из полости матки при неразвивающейся беременности.

Аналогичные соотношения содержания простагландинов E2 и F2-альфа наблюдались в сыворотке крови пациенток IA и IB подгрупп ($828,7 \pm 36,4$ и $1040,7 \pm 28,4$ пг/мл; $212,5 \pm 64,5$ и $499,0 \pm 87,7$ пг/мл), тогда как в контрольной группе уровень обоих видов простагландинов составлял $46,6 \pm 7,4$ и $120,6 \pm 13,5$ пг/мл соответственно (рис. 1). Следует

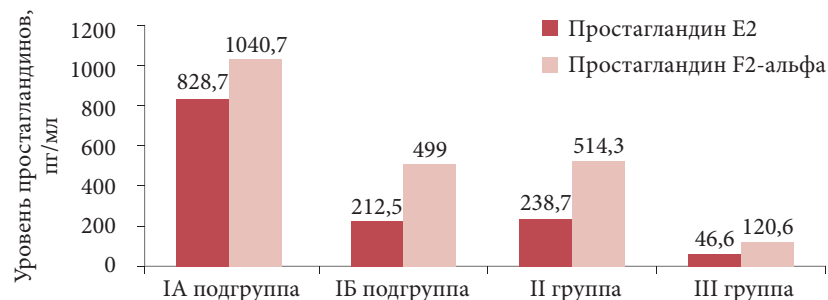


Рис. 1. Содержание простагландинов в сыворотке крови обследованных пациенток

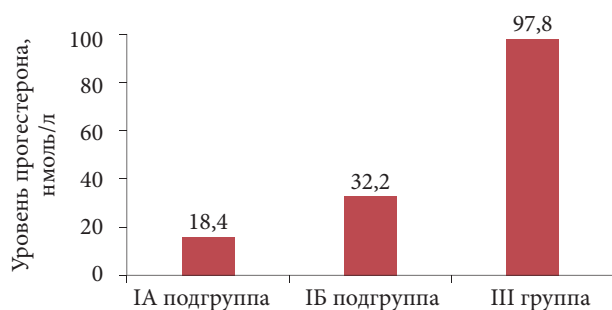


Рис. 2. Содержание прогестерона в сыворотке крови при невынашивании беременности (I группа) и в группе нормально развивающейся беременности (III группа)

отметить: при неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии содержание простагландинов в эндометрии и сыворотке крови было ниже, чем при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона.

Потеря беременности сопровождалась снижением уровня прогестерона в сыворотке крови, наиболее выраженным при спонтанном аборте ($18,4 \pm 2,2$ нмоль/л), чем при неразвивающейся беременности ($32,2 \pm 3,6$ нмоль/л). При физиологическом течении беременности содержание прогестерона в сыворотке крови составляло $97,8 \pm 8,6$ нмоль/л, что достоверно выше, чем в IA и IB подгруппах ($p < 0,05$) (рис. 2).

Следует отметить: у пациенток II группы, беременность которых протекала с угрозой невынашивания, среднее сывороточное содержание простагландинов E2 и F2-альфа составляло $238,7 \pm 53,6$ и $514,3 \pm 48,7$ пг/мл соответственно. При этом повышение уровня простагландинов при угрозе прерывания беременности коррелировало

с клиническими проявлениями этого гестационного осложнения (интенсивностью болевого симптома) и данными ультразвукового исследования (повышением тонуса миометрия, уменьшением размеров желтого тела, спазмом спиральных артерий и яичниковой артерии на стороне формирования желтого тела). Кроме того, выявлена обратная корреляционная связь между сывороточным содержанием прогестерона и простагландинов, что указывает на гормональную регуляцию их продукции. Так, у 20 (80%) пациенток II группы выявлено снижение уровня прогестерона до $48,4 \pm 3,9$ нмоль/л (рис. 3). Следует отметить: повышение сывороточного уровня простагландинов – более достоверный признак угрозы невынашивания, поскольку оно наблюдалось у всех пациенток с этим гестационным осложнением.

Прогестероновая недостаточность компенсировалась натуральными гестагенами, не обладающими андрогенным, глюкокортикоидным, эстрогенным и метаболическим эффектами. В этой связи оптимальным является назначение Утрожестана – микронизированного прогестерона, клинические эффекты которого (прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый, антиандрогенный (физиологический эффект регуляции уровня андрогенов), токолитический, успокаивающий, положительный нейротропный, иммунокорригирующий) аналогичны эндогенному прогестерону. Микронизация – высокотехнологичный процесс физического воз-

действия на субстанцию, вследствие чего крупные и острые кристаллы субстанции уменьшаются в размере и приобретают практически сферическую форму. В результате увеличивается их растворимость (микронизированные частички растворяются в липосферах масла-носителя), повышается площадь всасывания и степень проникновения препарата в сосудистое русло и в конечном итоге обеспечивается оптимальная всасываемость и биодоступность прогестерона.

Достоинством Утрожестана является возможность его перорального и интравагинального применения. При вагинальном пути введения повышается проникновение препарата в ткани матки и эндометрия (за счет механизма пассивной диффузии и обратного осмоса), постепенно возрастает уровень прогестерона в плазме крови, достигая максимального уровня через два – четыре часа. Утрожестан нормализует структуру и функцию эндометрия, снижает тонус миометрия, оказывает седативный эффект и улучшает гемодинамику в миометрии и формирующейся плаценте.

Пациентки II группы получали препарат в дозе 400 мг в сутки с ранних сроков беременности до 20 недель. Утрожестан не оказывал побочных системных эффектов, поэтому был безопасен для матери и плода. Клинические наблюдения показали, что после назначения Утрожестана у пациенток II группы положительная динамика клинической симптоматики угрозы прерывания отмечалась уже на первые-вторые сутки с полным купированием болевого синдрома и других клинических проявлений на четвертый-пятый день от начала терапии.

Контрольное исследование, проведенное через две недели, показало значительное увеличение уровня прогестерона в сыворотке крови (до $86,7 \pm 3,3$ нмоль/л). На этом фоне существенно снизилось сывороточное содержание простагландинов E2 и F2-альфа до $86,4 \pm 16,1$ и $120,6 \pm 11,4$ пг/мл соответственно.

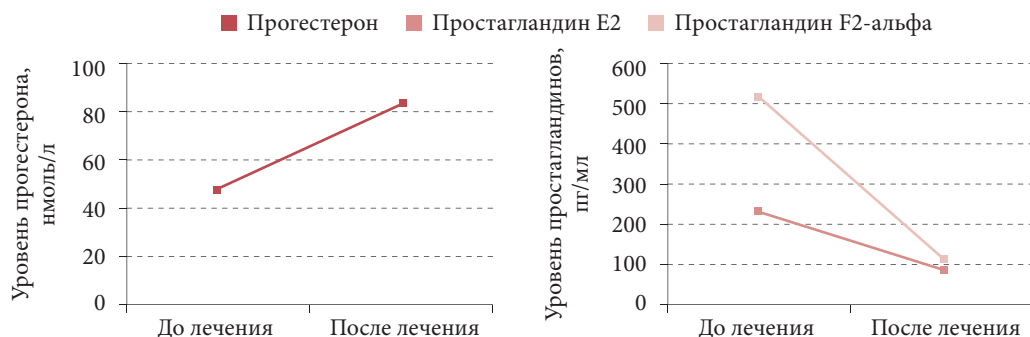


Рис. 3. Зависимость сывороточного содержания простагландинов от уровня прогестерона



но. Полученные данные наглядно свидетельствуют о прогестагензависимой продукции простагландинов (рис. 3).

В результате проведенной терапии беременность в первом триместре удалось пролонгировать у всех 25 пациенток. У одной (4%) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш на сроке 16–17 недель на фоне первичной хламидийной инфекции, у двух (8%) – преждевременные роды на сроке 34–35 недель. У остальных 22 пациенток II группы удалось пролонгировать беременность, они родили живых доношенных детей на сроке 38–40 недель.

Таким образом, рациональное лечение угрозы прерывания беременности с адекватной коррекцией гипопрогестеронемии способствует снижению сыровоточного уровня

простагландинов и в большинстве случаев (88%) обеспечивает пролонгирование беременности до 38–40 недель и рождение живого доношенного ребенка.

Сравнивая сыровоточные уровни простагландинов E2 и F2-альфа у пациенток трех групп, можно определить дополнительные диагностические и прогностические критерии невынашивания беременности. Так, признаком угрозы прерывания беременности является повышение уровня простагландинов свыше 50 пг/мл, а увеличение более 700 пг/мл можно считать прогностически неблагоприятным критерием благополучного исхода беременности.

Выводы

Одним из патогенетических механизмов спонтанного аборта

является повышение продукции простагландинов E2 и F2-альфа на фоне преобладания воспалительных процессов в эндометрии.

Отторжение хориального мешка из полости матки при неразвивающейся беременности не происходит в результате сниженного (по сравнению с физиологической беременностью) уровня простагландинов E2 и F2-альфа.

Определение сыровоточного уровня простагландинов E2 и F2-альфа во время беременности дает возможность прогнозировать ее исход.

Применение Утрожестана для лечения угрозы прерывания беременности позволяет уменьшить продукцию простагландинов E2 и F2-альфа и снизить частоту репродуктивных потерь. ❧

Литература

1. Кошелева Н.П., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие. СПб.: Н-Л, 2002. С. 43–50.
2. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика // Акушерство и гинекология. 2005. № 2. С. 3–7.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Актуальные вопросы невынашивания беременности. Цикл клинических лекций / под ред. В.М. Сидельниковой. М., 2001.
5. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Липовенко Л.Н. и др. Роль плацентарных белков в поддержании успешной беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002. № 4. С. 61–66.
6. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности // Гинекология. 2002. № 4. С. 154–155.
7. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003.
8. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. № 1. С. 37–41.

Pathogenic justification for use of micronized progesterone in therapy of habitual miscarriage

O.F. Serova^{1,2}, N.I. Sovayev³, S.Yu. Marchenko⁴, L.V. Sedaya^{1,2}, N.V. Shutikova^{1,2}

¹ Moscow district perinatal center

² Federal medical biophysical center named after A.I. Burnazyan

³ Vidnovsky perinatal center

⁴ Ramensky maternity hospital

Contact person: Olga Fyodorovna Serova, olga-serova@yandex.ru

Habitual miscarriage is a multifactorial condition particularly depending on prostaglandin level that has a marked vasopressor and myotonic activity. 100 women were examined by using ultrasound, morphological as well as bacteriological and general clinical methods. It was found that elevated production of prostaglandin-E2 and -F2-alpha during prevalent inflammatory processes in endometrium is considered as one of the pathogenetic mechanisms causing habitual miscarriage. Consequently, measurement of the plasma prostaglandins in pregnant women gives an opportunity to predict an outcome of pregnancy. Use of Utrogestan for treatment of threatening miscarriage let to reduce prostaglandin production resulting in lowered incidence of reproductive losses.

Key words: habitual miscarriage, prostaglandins, progesterone