

О.Ф. СЕРОВА,  
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА,  
Н.И. СОВАЕВ,  
И.А. ТРИФОНОВА

Московский областной  
перинатальный центр,  
Московский областной  
НИИ акушерства и  
гинекологии

# Влияние морфофункционального состояния эндометрия на исход беременности

*Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих факторов. Самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность часто являются следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно (4, 5, 8). Наиболее частыми из них, по мнению большинства авторов, являются гормональные нарушения и хронические воспалительные процессы в эндометрии (3, 6, 7). Однако механизм прерывания беременности, независимо от причины, его вызвавшей, проходит ряд процессов с участием многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов, обладающих выраженным вазопрессорным и миотоническим действием.*

**Т**ермин «простагландины» впервые употребил шведский физиолог У. Эйлер, обнаруживший их в секрете предстательной железы (*prostate gland*). В дальнейшем они были обнаружены во всех органах и тканях и стали предметом пристального внимания исследователей. Ученик Эйлера Бергстрем выделил в кристаллическом виде простагландины, образующиеся в органах репродуктивной системы: простагландин F2 $\alpha$ , названный так за его растворимость в фосфатном буфере, и простагландин E2 (от *ester* – эфир, которым извлекался этот простагландин) (1, 2).

Простагландины участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе, – регуляции менструального цикла, пери-

стальтике маточных труб, овуляции, продвижении яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки.

За исследования в области простагландинов ученикам Эйлера была присуждена Нобелевская премия.

Простагландины E2 и F2 $\alpha$  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 $\alpha$  обладает противоположным действием: вызывает спазм сосудов, нарушение гемодинамики, ишемию тканей, повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что обуславливает повышение тонуса матки (1, 2, 9).

Стимуляторами их продукции являются катехоламины, брадикинин, ангиотензин, а также ишемия и механическое повреждение клеток. Ингибируют продукцию простагландинов глюкокортикоиды, прогестерон, нестероидные противовоспалительные средства.

Учитывая большую роль простагландинов в регуляции функции репродуктивной системы, представляет большой интерес определение их участия в генезе репродуктивных потерь и возможность коррекции нарушения их продукции.

**Целью** настоящего исследования явилось определение роли морфофункционального состояния эндометрия в генезе невынашивания беременности на основании выяснения особенностей продукции простагландинов E2 и F2 $\alpha$  при ее нормальном и осложненном течении.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 100 пациенток в возрасте от 18 до 41 года с помощью общеклинических, бактериологических, ультразвукового, морфологического, иммуноферментного (определение плацентарных гормонов, простагландинов E2 и F2 $\alpha$  в эндометрии и сыворотке крови) методов.

Все пациентки были разделены на три группы: I (основную) группу составили 50 женщин с прерыванием беременности в первом триместре (IA подгруппа – 25 женщин с неразвивающейся беременностью и IB подгруппа – 25 женщин с самопроизвольным аборт); II (основную) группу составили 25 беременных с угрозой невынашивания в первом триместре; III (контрольную) группу составили 25 практически здоровых женщин, которым производился медицинский аборт.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки сравниваемых групп не имели достоверных различий в возрасте. Однако наличие экстрагенитальных заболеваний чаще отмечалось у женщин I и II групп по сравнению с контрольной: хронический тонзиллит был у 30,0%, 28,0%

и 16,0% соответственно; хронический пиелонефрит у 10,0%, 8,0% и 4,0% соответственно, заболевания желудочно-кишечного тракта у 8,0%, 4,0% и 2,0% соответственно. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе преобладали у пациенток I группы (64,0%) по сравнению со II (32,0%) и III (10,0%) группами. Гормональные нарушения функции яичников в анамнезе также доминировали у пациенток I (30,0%) и II (28,0%) групп по сравнению с контрольной (4,0%).

Прерывание беременности у пациенток I группы происходило в сроки от 6 до 12 недель. Причем у 27 (54,0%) женщин это была повторная потеря беременности. Гистологическое исследование материала соскоба из полости матки показал, что основными причинами неразвивающейся беременности (IA подгруппа) был хронический эндометрит в сочетании с неполной гестационной перестройкой эндометрия (68,0%) и гормональные нарушения, приводящие к его неполной децидуальной трансформации (28,0%).

При спонтанном аборте (IB подгруппа) выявлялись обратные соотношения этих этиологических факторов (32,0% и 54,0% соответственно). Патологических изменений эндометрия у пациенток контрольной группы не наблюдалось.

Сравнительный анализ содержания простагландинов E2 и F2 $\alpha$  в эндометрии показал, что их максимальные значения определялись при спонтанном аборте (17612,5  $\pm$  675,3 пкг/мл и 19881,8  $\pm$  348,6 пкг/мл соответственно), в то время как при неразвивающейся беременности (IA подгруппа) их уровень был ниже, чем в контрольной группе (8180,4  $\pm$  112,3 пкг/мл и 10338  $\pm$  598,6 пкг/мл; 11831  $\pm$  232,5 пкг/мл и 14925  $\pm$  738,9 пкг/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 $\alpha$

наблюдались в сыворотке крови пациенток IA и IB подгрупп (828,7  $\pm$  36,4 пкг/мл и 1040,7  $\pm$  28,4 пкг/мл; 212,5  $\pm$  64,5 пкг/мл и 499,0  $\pm$  87,7 пкг/мл), тогда как в контрольной группе уровень обоих видов простагландинов составлял 46,6  $\pm$  7,4 пкг/мл и 120,6  $\pm$  13,5 пкг/мл соответственно (рисунок 1). Следует отметить, что при неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии содержание простагландинов в эндометрии и сыворотке крови было ниже, чем при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона.

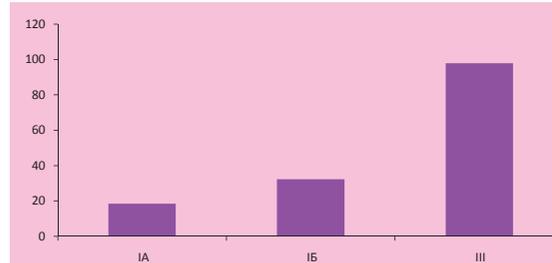
Потеря беременности сопровождалась снижением уровня прогестерона в сыворотке крови, наиболее выраженным при спонтанном аборте (18,4  $\pm$  2,2 нмоль/л), чем при неразвивающейся беременности (32,2  $\pm$  3,6 нмоль/л). При физиологическом течении беременности содержание прогестерона в сыворотке крови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

Представляет интерес тот факт, что у пациенток II группы, беременность которых протекала с угрозой невынашивания, среднее содержание простагландина E2 составляло 238,7  $\pm$  53,6 пкг/мл и простагландина F2 $\alpha$  – 514,3  $\pm$  48,7 пкг/мл. Причем повышение уровня простагландинов при угрозе прерывания беременности коррелировало с клиническими проявлениями этого гестационного осложнения (интенсивность болевого симптома) и данными ультразвукового исследования (повышение тонуса миометрия, уменьшение размеров желтого тела, спазм 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 (80,0%) пациенток II группы выявлено снижение уровня прогестерона до 48,4  $\pm$  3,9 нмоль/л.

Следует отметить, что повышение сывороточного уровня простаглан-



**Рисунок 1. Содержание простагландинов (пкг/мл) в сыворотке крови обследованных пациенток**

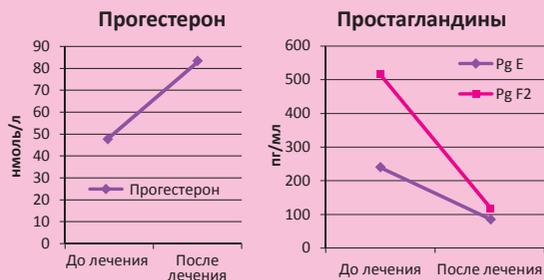


**Рисунок 2. Содержание прогестерона в сыворотке крови при невынашивании беременности (нмоль/л)**

динов является более достоверным признаком угрозы невынашивания, поскольку оно наблюдалось у всех пациенток с этим гестационным осложнением.

Прогестероновая недостаточность компенсировалась натуральными гестагенами. С нашей точки зрения, препаратом выбора является Утрожестан – натуральный микронизированный прогестерон в капсулах. Этот препарат не обладает андрогенным, глюкокортикоидным, эстрогенным и метаболическим эффектами.

Как уже было отмечено, повышение концентрации простагландинов связано со снижением уровня эндогенного прогестерона в сыворотке крови. Как известно, Утрожестан на 100% по своей химической формуле и фармакологическим эффектам идентичен эндогенному прогестерону. Эндогенный прогестерон, как и его стопроцентный аналог, Утрожестан обладают следующими клиническими эффектами: прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый, антиандрогенный (физиологическая регуляция уровня андрогенов), токолитический, успокаивающий, положительный нейротропный, иммунокорректирующий. Утрожестан



**Рисунок 3. Зависимость сывороточного содержания простагландинов от уровня прогестерона**

нормализует структуру и функцию эндометрия, снижает тонус миометрия (токолитический эффект), улучшает гемодинамику в миометрии и формирующейся плаценте. Именно поэтому применение натурального микронизированного прогестерона (Утрожестан) является оптимальным для таких пациенток.

Также немаловажным преимуществом Утрожестана является возможность его применения как интравагинально, так и перорально. За счет микронизации прогестерона удалось сохранить абсолютную идентичность химической формулы и обеспечить оптимальную всасываемость и биодоступность молекулы прогестерона как при пероральном, так и при вагинальном пути введения, что подтверждено клиническими исследованиями. Микронизация – высокотехнологичный процесс физического воздействия на субстанцию, в результате которого крупные и острые кристаллы субстанции становятся меньших размеров и практически сферической формы, что позволяет повысить всасываемость и биодоступность препарата.

При вагинальном пути введения биодоступность препарата к матке и эндометрию наиболее высока, так как уровень прогестерона в плазме

крови постепенно возрастает, достигая максимального значения через 2-6 часов. Средняя концентрация прогестерона сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 часов. При пероральном введении максимальная концентрация в крови достигается уже через 1-3 часа после приема препарата, после чего уровень прогестерона постепенно начинает снижаться.

Особенности фармакокинетики препарата следует учитывать, подбирая тот или иной путь введения препарата для своих пациенток. В данном исследовании мы назначали Утрожестан интравагинально в дозе 200-300 мг в сутки с ранних сроков беременности до 20 недель.

Клинические наблюдения показали, что улучшение самочувствия (исчезновение болевого синдрома) у пациенток II группы отмечалось уже через 4-5 дней от начала терапии.

Контрольное исследование, проведенное через 2 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 F2α до  $86,4 \pm 16,1$  пг/мл и  $120,6 \pm 11,4$  пг/мл соответственно.

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

В результате проведенной терапии беременность в I триместре удалось пролонгировать у всех 25 пациенток. У 1 (4,0%) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 16-17 недель на фоне первичной хламидийной инфекции, у 2 (8,0%) больных произошли преждевременные роды в сроке 34-35 недель. У остальных 22 пациенток II группы произошли

роды в 38-40 недель живыми доношенными детьми.

Таким образом, рациональное лечение угрозы прерывания беременности с адекватной коррекцией гипопрогестеронемии способствует снижению сывороточного уровня простагландинов и в большинстве случаев (92,0%) обеспечивает пролонгирование беременности до 38-40 недель и рождение живого доношенного ребенка.

Сравнивая сывороточные уровни простагландинов E2 и F2α у пациенток трех групп, можно определить дополнительные диагностические и прогностические критерии невынашивания беременности: признаком угрозы прерывания беременности является повышение уровня простагландинов выше 50 пг/мл, а увеличение их значений более 700 пг/мл является прогностически неблагоприятным критерием благополучного исхода беременности.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из патогенетических механизмов спонтанного аборта является повышение продукции простагландинов E2 и F2α на фоне преобладания воспалительных процессов в эндометрии.
2. Отсутствие отторжения хориального мешка из полости матки при развивающейся беременности обусловлено сниженным уровнем этих простагландинов по сравнению с физиологической беременностью.
3. Определение сывороточного уровня простагландинов E2 и F2α во время беременности позволяет прогнозировать ее исход.
4. Применение Утрожестана для лечения угрозы прерывания беременности позволяет уменьшить продукцию простагландинов E2 и F2α и снизить частоту репродуктивных потерь.

## Литература

1. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. 208 с.
2. Ажгихин И.С. Простагландины. М.: Медицина, 1978. С. 43-48.
3. Актуальные вопросы невынашивания беременности: цикл клинических лекций / Под ред. д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ В.М. Сидельниковой. М., 2001. 170 с.
4. Несяева Е.В. Незарвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика // Акушерство и гинекология, 2005; №2: 3-7.
5. Подзолкова Н.М., Мукова Б.Б. Основные причины неразвивающейся беременности ранних сроков. Материалы I международной конференции «Ранние сроки беременности». М., 2002. С. 274-280.
6. Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова. М., 2005. 448с.
7. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акушерство и гинекология. 2001; № 1: 19-21.
8. Fisher S.J., Damsky C.A. Human cytotrophoblast invasion. Semin. Cell Biol. 2003; Vol. 4: 183-189.
9. Schieve L.A., Tatham L., Peterson H.B. et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States // Obstet. Gynecol. 2003; Vol. 101: 959.

УТРОЖЕСТАН®

Повторяя  
совершенство  
природы



**«Утрожестан®»  
натуральный микронизированный  
прогестерон, формула которого на 100%  
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:  
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины  
и ее будущего малыша.**

