

Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности

Л.И.Мальцева^{✉1}, Д.М.Никогосян²

¹ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России.
420012, Россия, Казань, ул. Муштаря, д. 11;

²ГАУЗ Республиканская клиническая больница №2. 420043, Россия, Казань, ул. Чехова, д. 1а

Представлены данные об эффективности применения препарата микронизированного прогестерона Праджисан для профилактики невынашивания беременности у женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 56 женщин в возрасте 19–38 лет на сроках беременности 4–14 нед. Основную группу (n=30) составили пациентки с бесплодием в анамнезе (n=17), тромбофилическими состояниями на фоне очагов урогенитальной инфекции (n=7), пороками развития матки (n=6). В группу сравнения вошли 26 здоровых женщин без осложнений в анамнезе и течении настоящей беременности. Всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, включая параметры гемостаза с определением D-димера, антитромбина III, протеина C и S. В крови изучен уровень прогестерона, интерлейкина-1β, интерферона-γ до и после лечения микронизированным прогестероном. Изменения в системе гемостаза также оценены в динамике наблюдения и лечения.

Результаты исследования. Среди женщин основной группы установлено снижение уровня прогестерона в крови, наиболее выраженное при появлении ретрохориальной гематомы. Степень угрозы прерывания беременности прямо коррелировала с уровнем прогестерона и содержанием провоспалительных цитокинов в крови, значения которых в несколько раз превышали показатели здоровых: интерлейкина-1β – в 5, интерферона-γ – в 3,7 раза. На фоне лечения с применением препарата Праджисан вагинально в течение 2 нед произошло существенное снижение показателей провоспалительных цитокинов, увеличение содержания прогестерона, нормализация уровня фибриногена, D-димера и спонтанной скорости агрегации тромбоцитов. Беременность успешно прогрессировала у всех женщин.

Вывод. Применение микронизированного прогестерона Праджисан на ранних сроках беременности у женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом патогенетически обосновано и эффективно снижает высокий риск невынашивания.

Ключевые слова: невынашивание беременности, прогестерон, цитокины.

✉laramalc@mail.ru

Для цитирования: Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. Гинекология. 2015. 17 (2): 56–59.

Effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage

L.I.Maltseva^{✉1}, D.M.Nikogosyan²

¹Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;

²Republican Clinical Hospital №2. 420043, Russian Federation, Kazan, ul. Chekhova, d. 1a

The data on the efficacy of micronized progesterone (Prajisun) for the prevention of miscarriage in women with a obstetric and gynecological history.

Materials and methods. The study involved 56 women aged 19–38 years at 4–14 weeks of pregnancy, of which the main group of 30 were: infertility in anamnesis – 17 thrombophilic states against the background of the centers of urogenital infection – 7, uterine malformations – 6 pregnant. A control group comprised 26 healthy women without a history of complications during current pregnancy. All patients have gone through the physical examination, including the definition of the parameters of hemostasis D-dimer, AIII, protein C and S. In the study, blood levels of progesterone, interleukin-1β, interferon-γ before and after treatment with micronized progesterone. Changes in the hemostatic system is also evaluated in the dynamics of observation and treatment.

The results of the study. Among women, in the main group lower levels of progesterone in the blood were found, with the most pronounced case being retrochorial hematoma. The threat of abortion directly correlated with the level of progesterone and content of proinflammatory cytokines in the blood, the values of which are several times higher than health indicators: interleukin-1β – 5, interferon-γ – 3,7 times. Against the background of treatment with 400 mg Prajisun vaginally within two weeks there was a significant decline in pro-inflammatory cytokines, increased progesterone levels, normal levels of fibrinogen, D-dimer and spontaneous rate of platelet aggregation. Pregnancy progressed successfully in all women.

Conclusion. The use of micronized progesterone Prajisun in early pregnancy in women with obstetric and gynecological history pathogenetically substantiated and effective in reducing high risk of miscarriage.

Key words: miscarriage, progesterone, citocines.

✉laramalc@mail.ru

For citation: Effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage. Gynecology. 2015; 17 (2): 56–59.

Прогестерон – основной гормон репродуктивной системы, играющий важную роль в менструальном цикле, имплантации плодного яйца и поддержании беременности [1]. Несмотря на то что фармакокинетика и фармакодинамика прогестерона хорошо изучены с 1935 г, когда он был синтезирован и стал доступным с коммерческой точки зрения, обоснование его использования при беременности остается противоречивым. Наиболее спорными вопросами применения прогестерона у беременных являются сроки применения, безопасность, эффективность, оптимальная дозировка и пути введения при невынашивании беременности.

Использование прогестерона при преждевременных родах имеет свою историю с 1956 г, когда А.Саро показал, что высокие концентрации прогестерона предотвращают маточные сокращения, а низкие уровни им способствуют. В последние годы определились не только показания для использования прогестерона при риске преждевременных родов, но и характер препаратов, дозы и длительность применения. Использование прогестерона при невынашивании беременности, особенно в ранние сроки, остается спорной проблемой. Вместе с тем многочисленные публикации и систематизированные обзоры [2] единодушны:

женщины, потерявшие две и более беременности, входят в группу высочайшего риска по большему акушерским синдромам и прежде всего преждевременным родам. Отсюда привычное невынашивание стало одним из первых основных показаний для использования препаратов прогестерона на ранних сроках беременности. В то же время эмпирически сформировалась необходимость использования экзогенного прогестерона при других состояниях, определяющих высокий риск прерывания беременности на ранних сроках: наличии одного самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 20 нед у женщин старше 35 лет или с бесплодием в анамнезе, поддержке лютеиновой фазы при индуцированной беременности, недостаточности желтого тела, угрозе прерывания беременности при отягощенном акушерском (выкидыш) и гинекологическом анамнезе (операции на яичниках, матке и маточных трубах), трубно-перитонеальном бесплодии и хроническом эндометрите в анамнезе, пороках развития матки, индуцированной беременности при поликистозе яичников. Какая цель назначения прогестерона в этих случаях?

Способность прогестерона формировать иммунологическую толерантность [3] за счет синтеза прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора, увеличения синтеза Th2-цитокинов, подавления активности естественных киллерных клеток, ответственных за распознавание чужеродных антигенов и их разрушение, усиления синтеза асимметричных антител, которые «маскируют» антигены плода от распознавания иммунной системой матери, создает условия для сохранения беременности на ранних сроках. Вероятно, это тем более актуально, что современная концепция Всемирной организации здравоохранения помощи женщинам с риском преждевременных родов предусматривает непрерывное оказание медицинской помощи матерям на всех этапах беременности, а затем их новорожденным и детям [4]. Общеизвестно, что вагинальное применение прогестерона эффективно для профилактики преждевременных родов [5] и неоднозначно для сохранения беременности на ранних сроках [6].

Цель нашего исследования – оценка возможностей препарата микронизированного прогестерона производства фирмы «Сан Фармасьютикл Индастриз Лтд.» Праджисан для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках у женщин с отягощенным анамнезом.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: потеря беременности на любом сроке в анамнезе при наличии трубно-перитонеального бесплодия, хронического эндометрита, операций на яичниках и маточных трубах, коррекции пороков развития половых органов.

Критерии исключения: поздние сроки беременности, привычное невынашивание, наличие опухолей яичников, матки, острые воспалительные заболевания влагалища и мочевых путей, экстрагенитальная патология, отмеченная в инструкции к препарату.

Всем женщинам проведены общеклинические (ультразвуковое исследование, влагалищные и цервикальные мазки, анализы крови, мочи, определение глюкозы крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, билирубина и его фракции, общего белка крови, параметров гемостаза, включая D-димер, антитромбина III, протеина С и S,



Таблица 1. Содержание прогестерона у беременных с ретрохориальной гематомой при лечении микронизированным прогестероном

Содержание гормона	Прогестерон, нмоль/л	
	до лечения	после лечения
Основная группа	421,5±19,9	491,5±20,2*
Группа сравнения	534,7±29,7	–

*Достоверные значения p<0,01.

Таблица 2. Показатели основных параметров гемостаза у беременных основной группы при лечении микронизированным прогестероном (через 2 нед лечения)

Параметры	Основная группа (до лечения)	Основная группа (после лечения)	Группа здоровых беременных
Фибриноген, г/л	5,4±1,2	4,3±0,9*	4,2±0,6
D-димер, мг/дл	0,81±0,15	0,48±0,14*	0,44±0,08
Спонтанная скорость агрегации тромбоцитов (отн. ед./мин)	0,11±0,17	0,05±0,11*	0,03±0,12

*Достоверность разницы результатов по сравнению с показателями до лечения $p < 0,05$.

прогестерона крови до и после лечения, интерлейкина (ИЛ)-1 β , интерферона- γ – ИНФ- γ) исследования. Прогестерон и цитокины определялись методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением средних значений показателей (M), среднеквадратических отклонений (δ) и соответствующих ошибок (m), а также был проведен множественный корреляционный анализ с оценкой достоверности коэффициентов корреляции.

Под наблюдением находились 56 женщин в возрасте 19–38 лет на сроках беременности 4–14 нед, из них 17 с бесплодием в анамнезе (трубноперитонеальное – у 11, хронический эндометрит – 6), тромбофилическими состояниями на фоне очагов урогенитальной инфекции – 7 (антифосфолипидный синдром – у 2, мутация генов фолатного цикла – 3, сочетанные тромбофилии низкого тромбогенного риска – 1). Пороки развития матки были у 6 беременных (двууголая матка – у 2, глубокая седловидность – 3, удвоение матки – 1). Таким образом, основную группу составили 30 беременных. В группу сравнения вошли 26 здоровых женщин без осложненного анамнеза и течения настоящей беременности. Большая часть женщин основной группы имела разные заболевания дыхательных (32%), мочевых путей (49,6%) и желудочно-кишечного тракта (62%); в группе сравнения аналогичная патология наблюдалась у 6,7, 23,2 и 10% соответственно. Из 30 пациенток основной группы бактериальный вагиноз установлен у 6, слизисто-гнойный цервицит – у 10, кандидозный кольпит – у 5, бессимптомная бактериурия – у 9 женщин. Среди пациенток группы сравнения хронический цервицит диагностирован – у 1, кандидозный кольпит – у 3.

Угроза прерывания беременности у всех женщин была объективно верифицирована. Основным симптомом являлись боли внизу живота, которые у 15 пациенток сопровождалась образованием ретрохориальной гематомы диаметром 2–3 см, у 11 из них были необильные кровяные выделения из половых путей, остальные женщины их не имели. Деформация плодного яйца отмечена у 4, повышенный тонус матки по данным ультразвукового исследования наблюдался у 9, низкое прикрепление хориона установлено у 2 беременных.

Всем женщинам основной группы в комплексе лечения был назначен микронизированный прогестерон Праджисан по 400 мг/сут вагинально (200 мг 2 раза в день) до стихания симптомов угрозы прерывания беременности. Комплексная терапия по показаниям включала антибактериальные препараты при бессимптомной бактериурии и цервиците, санацию и восстановление биоциноза влагалища, а также низкомолекулярный гепарин беременным с тромбофилией. После стабилизации состояния и ликвидации симптомов угрозы прерывания дозу препарата снижали до 200 мг (утром и вечером по 100 мг вагинально), обычно это происходило после 12 нед беременности.

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования, у женщин с угрозой прерывания беременности уровень прогестерона в крови в среднем имел тенденцию к снижению (см. рисунок) и составлял $512,5 \pm 34,2$ нмоль/л, тогда как у здоровых – $534,7 \pm 29,7$ нмоль/л, однако наличие ретрохориальной гематомы радикально меняло ситуацию. Все эти женщины имели достоверное снижение показателя прогестерона, которое коррелировало со сроком появления гематомы ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Средние значения прогестерона у беременных с ретрохориальной гематомой составили $421,5 \pm 19,9$ против $534,7 \pm 29,7$ нмоль/л у здоровых. Обращало внимание, что в

процессе лечения этот показатель не достиг значений здоровых, хотя уже после 2 нед лечения достоверно повысился по сравнению с исходными цифрами (табл. 1).

Степень угрозы прерывания беременности прямо коррелировала с уровнем повышенного содержания провоспалительных цитокинов в крови ($r = 0,67$; $p < 0,001$), значения которых (табл. 2) в несколько раз превышали показатели здоровых: ИЛ-1 β – в 5, ИНФ- γ – в 3,7 раза. На фоне лечения с применением микронизированного прогестерона в течение 2 нед произошло существенное снижение показателей: ИЛ-1 β до $138,9 \pm 13,2$ пкг/мл, ИНФ- γ – до $18,6 \pm 1,6$ пкг/мл. Наши предыдущие исследования показали [7] отсутствие достоверного снижения уровней провоспалительных цитокинов при лечении женщин общепринятыми средствами без препаратов прогестерона. Таким образом, микронизированный прогестерон Праджисан обладает выраженным противовоспалительным эффектом, возможно, самым значимым среди прочих свойств прогестерона для сохранения беременности на ранних сроках.

Анализ параметров гемостаза у обследованных беременных показал, что изменения в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания наблюдались у 4 (13,5%) больных, гиперфибриногенемия с гиперагрегацией тромбоцитов, что можно отнести к «гиперкоагуляционному синдрому», имели 11 (36,6%) женщин. Колебания показателей фибриногена находились в диапазоне от 4,2 до 6,8 г/л (в среднем $5,4 \pm 1,2$ г/л) и, отражая чаще всего активность воспалительного процесса, были максимально выраженными у женщин с активацией мочевой инфекции. Уровень фибриногена коррелировал с симптомами угрозы прерывания беременности: болями в нижних отделах живота ($r = 0,43$; $p < 0,05$), напряжением матки ($r = 0,51$; $p < 0,01$). При содержании D-димера у здоровых женщин $0,44 \pm 0,08$ мг/дл показатель в среднем у больных составил $0,81 \pm 0,15$ мг/дл. Повышенный уровень D-димера и повышенная агрегация тромбоцитов были более выражены у женщин с тромбофилическими состояниями или их сочетанием с урогенитальной инфекцией.

Положительный эффект Праджисана был отмечен и при оценке динамики основных параметров системы гемостаза (см. табл. 2).

В процессе лечения наблюдались нормализация значений фибриногена, D-димера и выраженная тенденция к снижению увеличенного показателя спонтанной скорости агрегации тромбоцитов. Важно подчеркнуть, что применение только низкомолекулярного гепарина у женщин с тромбофилическими состояниями без использования микронизированного прогестерона не приводило к подобному эффекту, вызывая лишь тенденцию к снижению параметров гиперкоагуляции.

Микронизированный прогестерон наряду с уже описанными позитивными результатами приводил к улучшению кровотока в спиральных артериях. Нарушение кровотока было зафиксировано у 3 из 16 беременных основной группы (у 2 – хронический эндометрит в анамнезе, у 1 – двууголая матка). Через 6 дней применения микронизированного прогестерона нарушения сохранились у 1 беременной с пороком развития, в дальнейшем они также исчезли к концу 4-й недели лечения.

Выводы

В целом лечение беременных с объективно доказанной угрозой прерывания беременности препаратом микронизированного прогестерона Праджисан можно оценить как весьма эффективное – беременность сохранилась и прогрессировала у всех женщин. Важно подчеркнуть, что использование препарата Праджисан вагинально у женщин с ретрохориальной гематомой и кровяными выделениями

приводило к быстрому прекращению геморрагий (4–5-й день) и рассасыванию гематомы в течение 2 нед. Прекращение болезненных ощущений у 16 женщин было отмечено в течение 6–7 дней, у 14 – 2 нед. Длина шейки матки в 13–14 нед у всех женщин основной группы не была меньше 4–4,2 см. Следует отметить хорошую переносимость препарата.

Таким образом, препарат микронизированного прогестерона Праджисан является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным средством лечения беременных женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, имеющих риск прерывания беременности на ранних сроках. Так как эти пациентки составляют группу риска преждевременных родов, то непрерывность лечения таких больных с ранних сроков, вероятно, оправдана и необходима.

Литература/References

1. *Dan Farine* Международная и европейская школа непрерывного образования в перинатологии, неонатологии и репродуктивной медицине. *Preis School – Флоренция, 2013.* / *Dan Farine Mezh-dunarodnaia i evropeiskaia sbkola nepreryvnogo obrazovaniia v perinatologii, neonatologii i reproduktivnoi meditsine. Preis School – Florentsiia, 2013.* [in Russian]

2. *Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. Hum Reprod Update 2009; 15 (4): 408–21.*
3. *Wababi HA, Fayed AA, Esmaeil SA et al. Progesterone for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12: CD005943.*
4. *Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. ВОЗ, 2012. / Rozhdennye slisbkom rano. Doklad o global'nykh deistviakh v otnoshenii prezhdevremennykh rodov. VOZ, 2012. [in Russian]*
5. *Fonseca EB, Bittar RE. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk. AJOG 2003; 188: 419–24.*
6. *Инастова ИД, Руднева ОД, Чупурова ИИ. Возможные риски необоснованного назначения препаратов прогестерона во время гестации. Status Praesens. 2014; 8: 67–73. / Ipastova ID, Rudneva OD, Chupurova IN. Vozmozhnye riski neobosnovannogo naznachenii preparatov progesterona vo vremia gestatsii. Status Praesens. 2014; 8: 67–73. [in Russian]*
7. *Мальцева ЛИ, Юпатов ЕЮ, Никогосян ДМ. Патогенетическое обоснование терапии угрожающих преждевременных родов. Вopr. гинекол., акуш. и перинатол. 2009; 8 (4): 17–21. / Mal'tseva LI, Iupatov EYu., Nikogosian DM. Patogeneticheskoe obosnovanie terapii ugrozhatusbchikh prezhdevremennykh rodov. Vopr. ginekol., akush. i perinatol. 2009; 8 (4): 17–21. [in Russian]*

Сведения об авторах

Мальцева Лариса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО КГМА. E-mail: laramalc@mail.ru

Никогосян Диана Меликовна – канд. мед. наук, врач акушерского отд-ния ГАУЗ РКБ №2. E-mail: diananiko@mail.ru