

Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності

Л.Г. Назаренко¹, Л.В. Нікіфор²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета дослідження – оцінювання ефективності застосування прогестеронової підтримки у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, з ознаками фетоплацентарної дисфункції. **Обстежено** 65 жінок з клінічно зазначеною фетоплацентарною патологією – затримка внутрішньоутробного росту плода I–II стадії (15), маловоддя (20), їхнього сполучення (25), гіпоплазія плаценти (5 випадків), починаючи з 24–27-тижневого терміну. **Перед** початком лікування проводили фармакологічну пробу для оцінювання потенційної користі прогестеронової підтримки шляхом дослідження впливу сублінгвальної форми прогестерону на кровообіг в структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. **Доведено** позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти передчасних пологів у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією. **Значущого** впливу прогестерону при застосуванні лише в другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, неонатальної захворюваності не встановлено. **Зроблено висновок** про перспективність проведення подальших досліджень на більшому клінічному матеріалі, в рандомізованому форматі.

Ключові слова: прогестерон, ускладнення вагітності, передчасні пологи.

У всьому світі до основних факторів, що ідентифікують розлади репродуктивного здоров'я населення, відносять невиношування і недоношування вагітності. На жаль, сьогодні, як і 50 років тому, частота втрат залишається незмінною, на рівні 15–20% від клінічно підтверджених бажаних вагітностей, а число передчасно народжених дітей збільшується, сягаючи 15 млн щороку [2, 4, 10].

Лікування жінок з «загрозою» передчасного переривання має цільовим результатом пролонгацію вагітності до терміну народження дитини з максимально високим потенціалом життєздатності [3]. Разом із цим, слід констатувати, що терапевтичні заходи, які проводять у другій половині вагітності у зв'язку з розвитком інших пізніх ускладнень (пreekлампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти), які зумовлюють значну частку передчасних пологів (ПП) і перебувають у патогенетичній єдності, маючи за першооснову так званий синдром хронічної ішемічної хвороби плаценти, далеко не завжди відповідають очікуваним результатам. Пояснити це можна, зокрема, тим, що в арсеналі використовуваних лікарських препаратів немає засобів цільового впливу на фетоплацентарну систему.

Проблема лікування жінок з невиношуванням вагітності (НВ) відрізняється відсутністю однозначної науково доказової бази, оскільки проведені дослідження мають майже запрограмовані погрішності у своїх протоколах через неможливість забезпечити відповідність обов'язковим критеріям, які існують для визнання ефективності терапії. Зокрема, якщо дослідження присвячене вивченню однієї передбачуваної причини НВ або ПП, мають бути виключені усі випадки, в

яких цієї причини немає. Але це є майже нереальним. Із етичних міркувань, контингентам жінок з клінічно значущою «загрозою» НВ і ПП малопрійнятним є проведення плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, які є основою науково доказової медицини.

Одним з найбільш дискусійних аспектів проблеми НВ і ПП є прогестерон і ризик передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки. Більш ранні рандомізовані дослідження свідчать, що застосування прогестерону однозначно знижує ризик ПП лише у жінок з ПП в анамнезі [6]. У подальшому було доведено, що частота спонтанних ПП до 34 тиж у жінок з довжиною шийки 15 мм, які не мали в анамнезі ПП, є достовірно нижчою в групі пацієнток, які протягом 24–34 тиж отримали вагінально мікронізований прогестерон (19,2% проти 34,4%) [7, 8].

Не виключно, що протективний вплив прогестерону може бути пов'язаний з судинними ефектами, адже прогестеронові рецептори виявлені в ядрах ендотеліальних клітин маткових артерій, периферійних вен [9]. У зв'язку з цим логічним стало обговорення патогенезу НВ і ПП в контексті дисфункції судинного ендотелію – своєрідного великого нейроендокринного органа, дифузно розсіяного по всіх тканинах. Сучасне поняття дисфункції ендотелію включає дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотеліозалежних процесів [2]. Особливостями дисфункції ендотелію при НВ є: зниження рівней NO у 2 рази, Е-селектину в 1,5 рази, підвищення ендотеліну-1 в 5 разів [5].

Термін вагітності 28–33 тиж становить 1/3 всіх ПП. До цієї категорії відносяться як спонтанні, так і елективні ПП з акушерських і перинатальних показань. Решта випадків здебільшого припадає на ПП в 34–37 тиж, результати яких для плода практично співставні з такими при доношеній вагітності. Отже, найвищий клінічний інтерес мають питання оптимізації результатів вагітності з ризиком ПП і пізніх акушерських ускладнень в межах другої половини II триместру – першої половини III триместру вагітності. Обмін досвідом ведення таких контингентів вагітних має поповнити доказову базу раціонального обсягу терапевтичних заходів.

Мета дослідження: оцінити можливість ефективного застосування прогестеронової підтримки при веденні вагітності з ускладненнями другої половини, з ознаками фетоплацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження, яке проводили з вересня 2014 р. до серпня 2015 р., під спостереженням перебували 65 жінок (основна група), які мали пізні ускладнення вагітності з клінічно зазначеною фетоплацентарною патологією – ЗВРП I–II стадії (15 спостережень), маловоддя (20 випадків), їхнє сполучення (25 жінок), гіпоплазія плаценти (5 пацієнток). Основними видами ускладнень вагітності, з якими можна асоціювати фетоплацентарну патологію, були гіпертензивні порушення (7 спостережень), загроза переривання в I триместрі вагітності з кров'яними виділеннями

ми, не пов'язаними з передлежанням плаценти, з наявністю ознак ретроплацентарної гематоми (9 випадків), низьке розташування плаценти, діагностоване в ході скринінгу ІІ триместру (16 спостережень). У 27 спостереженнях мали місце поєднання анемії, гіпотензії, перебіг вагітності з недостатнім збільшенням маси тіла, симптомами астенізації. У 6 випадках клінічно зазначених ускладнень не було встановлено (так звані ідіопатичні варіанти фетоплацентарної дисфункції). Строк вагітності на початок даного дослідження був в діапазоні 24–27 тиж.

При оцінюванні морфотипу жінок основної групи знайшла відображення характерна структура сучасної репродуктивної популяції: у 18 осіб (27,7%) констатовано недиференційовану дисплазію сполучної тканини, у 12 (18,5%) надмірну масу тіла, у 11 (16,9%) дефіцит маси тіла.

Групою порівняння слугували дані про перебіг і перинатальні виходи у 65 жінок, які завершили вагітність в даній установі протягом попередніх двох років, мали аналогічний спектр ускладнень, але не отримували прогестеронової підтримки (архівний матеріал). При формуванні групи порівняння намагалися максимально додержуватися принципу «випадок-контроль» щодо спостережень основної групи.

Вік жінок основної групи був в діапазоні 18–36 років (в середньому $26 \pm 2,3$ року), порівняльної – 19–35 років (в середньому $26,3 \pm 2,4$ року).

Критеріями включення в дослідження були наявність одноплідної вагітності без уроджених вад розвитку у жінок без мимовільних абортів в анамнезі, відсутність посилення застосування препаратів прогестерону в передгравідарній підготовці і в першій половині вагітності, виключення інфекційного фактора, спадкової патології системи гемостазу.

При оцінюванні критеріїв ефективності первинною кінцевою точкою вважали кількість ПП (мимовільних і елективних) в терміні до 34 тиж (238 днів постконцептуального строку). Вторинними кінцевими точками були відповідність маси тіла при народженні гестаційному терміну, перинатальні втрати, серйозні ускладнення неонатального періоду (внутрішньошлуночкові крововиливи, респіраторний дистрес-синдром, ретинопатії недоношених тощо) з необхідністю довготривалої інтенсивної терапії та спеціалізованої допомоги.

Для прогестеронової підтримки було використано сублінгвальну і вагінальну форми препарату мікронізовано прогестерону (Лютеїна, ADAMED Група).

Ультразвукове дослідження проводили на сканерах «Sonoace-8000» («Medison», Корея); Philips HD 11XE (Австрія), включало, поряд з стандартною методикою, цервікометрію і доплерівську флоуметрію з визначенням цереброплацентарного відношення.

Для з'ясування стану судинної адаптації жінки в 25 спостереженнях основної групи в динаміці спостереження (через 4 тиж) визначали в крові концентрації субстанцій, що синтезуються ендотелієм, з альтернативною дією на судинний тонус: ендотелін-1 і оксид азоту (NO). NO визначали флоуорометричним методом за М. Marzing та співавторами на спектрофлюориметрі Hitachi-M (Hitachi, Japan), ендотелін імуноферментним методом (набори «ELISA» (Канада) на аналізаторі «Chem Well 2900» (Awareness Technology Inc.), USA).

При опрацюванні матеріалу застосовано математичні методи статистичного оброблення даних клінічних досліджень: варіаційний, t-критерій Стьюдента, відносний ризик (BP) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), достовірність яких визначали при $p \leq 0,5$. Використовували ліцензовані програмні продукти для IBM PC PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед курсовим застосуванням прогестерону за доцільне вважали провести в кожному спостереженні своєрідну фармакологічну пробу для оцінювання потенційної реальної користі прогестеронової підтримки у відношенні фетоплацентарної системи шляхом дослідження впливу препарату на кровообіг в структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Оптимальний варіант реалізації даної проби став можливим завдяки властивостям сублінгвальної форми препарату Лютеїни, яка володіє швидкою і максимальною біодоступністю, з початком дії щонайменше через 30 хв.

Сублінгвальний/букальний спосіб застосування має низку добре відомих відмінностей і переваг перед традиційним (per os), а саме: 1) препарат не зазнає в шлунку впливу NCI; 2) потрапляє в кровообіг, обминаючи печінку, що запобігає передчасному руйнуванню й виділенню з жовчю, тобто усувається так званий ефект першого проходження через печінку; 3) внаслідок доброго кровопостачання слизової оболонки порожнини рота всмоктування відбувається *швидко*, що забезпечує *швидкий розвиток ефекту*. Через невелику всмоктувальну поверхню слизової оболонки порожнини рота сублінгвально або трансбукально загальноприйнятно вводити високоактивні речовини, застосовувати в невисоких дозах при невідкладних станах (наприклад, нітрогліцерин, деякі стероїдні гормони).

«Формула» фармакологічної проби з прогестероном, яку проводили в основній групі жінок, включала доплерівське дослідження з визначенням кривих швидкості кровообігу в маткових артеріях, артерії пупкового канатика до і через 45–60 хв після застосування 50 мг препарату Лютеїни сублінгвально.

Можливість проводити таким чином фармакологічну пробу стала однією із причин вибору даного препарату. Другою причиною того, що саме цьому препарату із числа прогестеронових було віддано перевагу перед іншими, стала наявність двох лікарських форм – сублінгвальної і вагінальної, з можливістю гнучкої конверсії їх застосування пацієнтками, без перерахунку разової та добової дози. При проведенні курсової терапії перевагу віддавали вагінальній формі як більш комфортній, зручній для застосування, такій, що дозволяє провести цільову доставку препарату до матки, як «виконавчому органу» при вагітності, обминаючи перше проходження через шлунок і печінку. Сьогодні загальновізнано, що поглинання через стінки вагіни забезпечує досягнення високого рівня прогестерону безпосередньо в матковому кровообігу, і це є головним критерієм вибору на користь саме вагінальних форм перед препаратами, що використовуються per os. Вагомою причиною обрання препарату Лютеїни стала також доцільність додержання в клінічній практиці інструкцій із застосування лікарських засобів (*Компендіум – лікарські засоби*). Слід зазначити, що в переліку показань для інших препаратів прогестерону і похідних або мають місце обмеження терміном до 20 тиж вагітності, або наголошено на пероральному введенні в пізні терміни вагітності. Натомість, препарат Лютеїна з діючою речовиною прогестерон, згідно з цим довідковим виданням, можна застосовувати до 37-тижневого терміну у вагінальній та сублінгвальній формах.

Прогестеронову підтримку проводили курсом 4–6 тиж по 200 мг на добу. Нами обрано дозу 200 мг, оскільки ми відносили обстежений контингент до групи особливо високого ризику ПП, хоча на сьогодні проблематично вважати реальністю дозозалежний зв'язок між прогестероном і результатами вагітності з пізніми ускладненнями. Кожна третя жінка користувалася комбінацією вагінальної і сублінгвальної форм.

Позитивну «відповідь» у фармакологічній пробі продемонстрували 56 жінок (86,2%), що дозволило прогнозувати в цих спостереженнях доцільність призначення курсу терапії. Зокрема, реакцією відповіді стали деяке зниження резис-

Вміст ендотеліну і оксиду азоту в крові у вагітних основної групи в динаміці лікування

Показники	На початку лікування (n=25)	Через 4 тиж (n=25)	P
Ендотелін	5,5±0,18	4,7±0,29	<0,05
Оксид азоту	0,269±0,022	0,327±0,015	<0,05

тентності в одній або обох маткових артеріях (відповідно в 35,4% і 50,8%), в артерії пупкового канатика (в 76,9%). Проте, підтримки решті 13,8% жінок.

За даними цервікометрії на етапі скринінгу II триместру довжина шийки матки становила 32 мм (діапазон 15–56 мм). Довжину ≤25 мм зафіксовано у 3 (4,6%), що засвідчує невисокий ризик ПП за цим критерієм в основній групі.

Проведено в динаміці визначення вмісту ангіогенних речовин з альтернативною дією – ендотеліну-1 (E-1) і NO в основній групі. Результати дослідження, проведеного у вибіркового контингенту, представлені в таблиці.

Як видно із наведених даних, вміст NO в крові вагітних основної групи перед призначенням прогестерону в комплексній терапії був нижче в порівнянні показниками через 4 тиж від початку лікування. Вміст E-1 був вищим на початку лікування, ніж в динаміці. Співставлення цих даних є аргументом на користь висновку про те, що в ході терапії прогестероном має місце відносний приріст NO, що є субстанцією, яка забезпечує розширення судин, а отже, посилюється певний баланс ангіогенних субстанцій в бік зростання позитивних процесів, які теоретично мають відношення до нівелювання проявів матково-плацентарної недостатності.

При аналізі клінічних результатів встановлено, що частота первинної кінцевої точки – ПП до терміну 34 тиж – складала в основній групі 13,8%, в порівняльній – 27,7% (BP 0,43; 95% ДІ 0,18–1,03; p=0,048). Отже, ризик мимовільних ПП в групі жінок, які отримували прогестеронову підтримку в другій половині вагітності у зв'язку з ознаками фетоплацентарної дисфункції, є достовірно нижчим відносно групи порівняння. Сумарна частка ПП (мимовільних і елективних) була вдвічі вищою в основній групі – 15,4% проти 33,8% в порівняльній, BP 0,37; 95% ДІ 0,16–0,84; p=0,025. Примітно, що реалізований ризик мимовільних ПП в основній групі мав місце лише у жінок з негативною або нульовою «відповіддю» у фармакологічній пробі з прогестероном.

Індивідуальний розгляд випадків дозволив відзначити паралелізм між позитивною реакцією на прогестерон в фармако-

логічній пробі з більш сприятливими виходами вагітності. Зокрема, в усіх 56 спостереженнях курс лікування не був перерваний, продовжувався щонайменше 4 тиж. Нівелювання маловоддя, вирівнювання темпів росту плода досягнуто в кожному другому спостереженні. І це дозволило зробити припущення, що кращі виходи вагітності, з точки зору частоти ПП, перебігу вагітності, пов'язані з використанням прогестерону.

Аналіз за вторинними кінцевими точками не дозволив виявити значущої різниці за такими показниками, як антенатальна загибель (по 1 випадку в кожній групі), неонатальна смерть (1 випадок в основній групі, 2 в порівняльній, BP 0,59; ДІ 0,08–4,6; p=0,98), числу внутрішньошлуночкових крововиливів, некротизивного ентероколіту, РДС, ретинопатії (поодинокі випадки). Маса дітей при народженні ≤2500 г в основній групі була в 25 (38,5%), в порівняльній – у 34 (52,3%), BP 0,57; ДІ 0,29–1,15; p=0,16.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження довело позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти передчасних пологів у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією.

Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити корисність і доцільність призначення в комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслуговує поширення в клінічній практиці.

Значущого впливу прогестерону при застосуванні лише в другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, неонатальної захворюваності в наших спостереженнях не встановлено. Проте, дизайн даного дослідження був недостатньо потужним для оцінювання цих вторинних точок.

Важливо, що дослідження дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом прогестерону, яку віддзеркалювали маркери ендотеліальної дисфункції, що є однозначним позитивним моментом, який дозволяє сподіватися на більш вагомий результат при подальших дослідженнях в рандомізованому форматі.

Прогестерон и риск реализации поздних осложнений беременности Л.Г. Назаренко, Л.В. Никифор

Цель исследования – оценка эффективности применения прогестероновой поддержки у женщин с поздними осложнениями беременности, с признаками фетоплацентарной дисфункции. Обследовано 65 женщин с клинически очерченной фетоплацентарной патологией – задержка внутриутробного роста плода I–II стадии (15), маловодие (20), их сочетание (25), гипоплазия плаценты (5), начиная с 24–27-недельного срока. Перед началом лечения проводили фармакологическую пробу для оценки потенциальной пользы прогестероновой поддержки путем исследования влияния сублингвальной формы прогестерона на кровоток в структурах маточно-плацентарно-плодового сосудистого русла.

Доказан положительный эффект использования прогестерона в отношении частоты преждевременных родов у женщин с поздними осложнениями беременности, ассоциированными с фетоплацентарной дисфункцией. Значимого влияния прогестерона при применении во второй половине беременности в отношении перинатальной смертности, неонатальной заболеваемости не установлено. Сделан вывод о перспективности проведения дальнейших исследований на большем клиническом материале в рандомизированном формате.

Ключевые слова: прогестерон, осложненная беременность, преждевременные роды.

Progesterone and the risk of late complications of pregnancy L. Nazarenko, L. Nikifor

The purpose of research – assessment of the effectiveness of progesterone support in women with late complications of pregnancy, with signs of fetoplacental dysfunction. The study involved 65 women with clinically outlined fetoplacental pathology – IUGR I-II (15), oligogidgammion (20), a combination (25), hypoplasia of the placenta (5), starting with the 24–27 week period. Before treatment, pharmacological tests were carried out to assess the potential benefits of progesterone support by investigating the effect of sublingual form of progesterone in the blood flow in the structures of utero-placental-fetal vascular bed. The positive effect of the use of progesterone in the incidence of preterm labor women with late pregnancy complications associated with fetoplacental dysfunction. Progesterone significant effect when used in the 2nd half of pregnancy on perinatal mortality, neonatal morbidity not established. It is concluded that the prospects for further research on large clinical material, in a randomized format.

Key words: progesterone, pregnancy complications, premature birth.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

Никифор Ливия Васильевна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 9–14.
2. Моїсеєнко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні у 2007–2011 роках / Р.О. Моїсеєнко, А.В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина // 2013. – № 1 (7). – С. 6–12.
3. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение (клиническое руководство): под ред. А.Н. Стрижакова [и соавт]. – ГОУ ВПО 1 Моск. гос. мед. ин-т. – 2011. – 71 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
5. Bohm F. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischemia/ reperfusion-induced endothelial dysfunctions in humans // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108, № 4. – P. 357–363.
6. da Fonseca E.B. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous PTB in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho, M. Zugaib // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 419–424.
7. Fonseca E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
8. DeFranco E.A. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.A. DeFranco, J.M. O'Brien, C.D. Adair [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – P. 697–705.
9. Graham J.D. Physiological action of progesterone in target tissue / J.D. Graham, C.L. Clarke // Endocrine Reviews. – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 502–519.
10. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. – 2012; 106 (3): 139–140.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015