

Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г.

Опыт применение микронизированного прогестерона при угрожающих преждевременных родах, сопровождающихся укорочением длины шейки матки

ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера кафедра акушерства и гинекологии г. Пермь

Padrul M.M., Olina A.A., Klyausova E.G.

Administration of micronized progesterone in threatened preterm labour with early cervical effacement

Резюме

С целью усовершенствования диагностики и лечения угрожающих преждевременных родов на базе городского перинатального центра МСЧ №9 им. М.А. Тверье (ГПЦ МСЧ 9) впервые предложены новые алгоритмы обследования и ведения женщин: измерение длины шейки матки ультразвуковым методом, определение уровня прогестерона в крови, применение микронизированного прогестерона с целью пролонгирования беременности, оценка эффективности лечения по данным ультразвукового исследования. У женщин с признаками угрожающих преждевременных родов при ультразвуковом исследовании выявлено укорочение длины шейки матки: средняя длина шейки матки составила 24,9 мм (медиана – 26 мм, 25 процентиль – 24 мм, 75 процентиль – 27 мм; при этом, в контрольной группе средняя длина шейки матки оказалась 39,3 мм (медиана – 40 мм, 25 процентиль – 38, 75 процентиль – 42 мм). С целью сохранения и пролонгирования беременности использовался микронизированный прогестерон вагинально. На фоне проводимой терапии отмечено исчезновение косвенных признаков угрожающих преждевременных родов, а так же при ультразвуковом исследовании выявлено удлинение шейки матки.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, ультразвуковая диагностика, длина шейки матки, микронизированный прогестерон

Summary

The new scheme of examination and treatment was proposed for the first time to improve the diagnosis and treatment of threatened preterm labour at the City Perinatal Center M.A. Tverie 9th Medical Unit, including cervical length measurement using ultrasound examination; serum progesterone assessment; administration of micronized progesterone to delay preterm labour; and ultrasound evaluation of the effect of treatment. The cervical shortening was revealed in women with threatened preterm labour during ultrasound examination: the mean cervical length was 24.9 mm (median 26 mm; 25th percentile 24 mm; 75th percentile 27 mm). In the control group, the mean cervical length was 39.3 mm (median 40 mm; 25th percentile 38 mm; 75th percentile 42 mm). Vaginal micronized progesterone was administered to maintain pregnancy and prevent preterm labour. In the course of the treatment, the indirect signs of threatened preterm labour disappeared, and ultrasound examination revealed cervix lengthening.

Key words: threatened preterm labour; ultrasound examination; cervical length; micronized progesterone

Введение

Анализ мелко – демографической ситуации в г.Перми показал, что рождаемость на 1000 населения с 2002г. увеличилась на 2,5‰ (20%) и составила в 2010 и 2011г. – 12,8 ‰ [1]. Благодаря увеличению рождаемости впервые за 20 лет в 2011г. отмечен естественный прирост населения. Частота преждевременных родов колеблется в пределах 3 – 4%, с максимальным достижением

в 2010г. – 4,2%. С учетом регистрации рождения с 22 недель в 2012г. в городе отмечено увеличение количества преждевременных родов до 5,9% (2011г. -3,9%). С 2008г. количество преждевременных родов в городском перинатальном центре ГБУЗ ПК МСЧ №9 (ГПЦ) увеличилось на 35%, что на прямую связано с отлаженной маршрутизацией беременных с признаками угрожающих преждевременных родов.

Механизм преждевременных родов – сложное взаимодействие множества различных гормональных воздействий и выработки простагландинов, достигающий высшей точки в скоординированном маточном сокращении [2-4]. До момента родов происходит изменение соединительной ткани, созревание и раскрытие шейки матки [3,4]. В течение длительного времени для снижения сократительной активности матки использовались токолитические препараты (нифедипин, гинепрал, магнезия сульфат, индометацин) применение которых, обосновано только на период профилактики синдрома дыхательных расстройств плода. Этиопатогенетически обоснованным в лечении угрожающих преждевременных родов является применение препаратов прогестерона [5]. Роль прогестерона в патогенезе преждевременных родов представлена в нескольких звеньях: снижение влияния эстрогенов [5], воздействие на шейку матки [7], токолитический, а также противовоспалительный эффекты [6].

Цель исследования. Определить значение ультразвукового метода в диагностике угрожающих преждевременных родов и оценить эффективность применения микронизированного прогестерона при данном осложнении беременности.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, в котором участвовало 630 беременных, госпитализированных в отделение патологии ГПС с признаками угрожающих преждевременных родов. В первые сутки проводилось ультразвуковое исследование длины шейки матки трансвагинальным доступом. Из осмотренных 630 беременных лишь у 33 (5,3%) выявлено укорочение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании менее 29 мм, достоверно подтверждающее угрожающие преждевременные роды, необходимость госпитализации и лечения в условиях стационара (I группа). II группу (контрольная) составили беременные, госпитализированные в отделение патологии Городского перинатального центра МСЧ № 9 без признаков угрожающих преждевременных родов – 20 женщин. Критерии включения в исследование: срок беременности 22 – 28 недель гестации, возраст беременной 18 – 40 лет. Критерии исключения: пороки развития плода, излитие околоплодных вод, клинические признаки инфекции (гипертермия, лейкоцитоз). Обследованные I и II группы были сопоставимы по возрасту, национальности и сроку гестации.

В ходе работы использовались следующие методы диагностики: анализ диспансерных карт, комплексное клинико – лабораторное обследование: общий осмотр, гинекологический осмотр, УЗИ плода, ультразвуковая оценка состояния шейки матки, определение уровня прогестерона в крови.

Измерение длины шейки матки с помощью ультразвукового исследования проводилось следующим образом. После освобождения мочевого пузыря трансвагинальный датчик вводится в свод влагалища. Измерение шейки осуществляется при должном увеличении изображения – шейка матки должна занимать приблизи-

тельно две трети экрана. На экране должно отображаться сагитальное сечение шейки матки. Эхогенная слизистая эндцервикса используется как ориентир настоящего месторасположения внутреннего зева, таким образом, удаётся избежать ошибочного измерения нижнего маточного сегмента. Измерение проводится трехкратно от внутреннего к наружному зеву шейки матки без учета кривизны.

Уровень прогестерона определяли методом ARCHITECT Progesterone, который представляет собой одностадийный хемилюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ), предназначенный для количественного определения прогестерона в сыворотке и плазме человека. Уровень прогестерона определяли однократно в течение суток с момента госпитализации.

В I группе с момента выявления укороченной шейки матки (1 сутки) начиналась профилактика синдрома дыхательных расстройств плода дексаметазоном 6 мг внутримышечно через 12 часов № 4. Сохраняющая терапия проводилась микронизированным прогестероном, который назначался во влагалищных свечах в дозе 200 мг через 8 часов (600 мг/сут). Лечение прогестероном в данной дозировке проводилось до контрольного ультразвукового исследования. Ежедневно оценивалась эффективность терапии по субъективным признакам – динамике жалоб беременных, и объективным – тону матки. Через 7 суток от начала лечения проводилось контрольное ультразвуковое исследование для оценки состояния шейки матки. По результатам УЗИ проводилась коррекция дозы микронизированного прогестерона: по 200 мг во влагалище через 12 часов на 10 дней, а далее рекомендовался профилактический прием в 200 мг на ночь вагинально до 34 недель гестации. Учитывая инструкцию по медицинскому применению препарата "Утрожестан" где сроки приема препарата ограничены вторым триместром, оформлялось информированное согласие пациенток.

Статистические методы: описательная статистика, непараметрический критерий Манна-Уитни, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками, по уровню какого – либо признака, измеренного количественно. Критерий Вилкоксона – применяется для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин I группы составил 30,8 года (медиана 30 лет). В группе контроля средний возраст составил 29,2 года (медиана 28 лет). Данные группы сопоставимы по возрасту – $p < 0,05$. В отношении курения на момент опроса ни одна из беременных никотиноманией не страдала. Наиболее частым соматическим заболеванием согласно анамнестическим данным был хронический пиелонефрит. В исследуемой группе I – данное состояние отмечено у 4 беременных (12%), в группе контроля отмечен хронический пиелонефрит в одном случае (5%) и такие заболевания как хронический гастрит, вегето – сосудистая дистония. Изучение становления менструальной функции не выявило достоверных различий между группами. Так, возраст появления менархе с 12 до 14 лет

Таблица 1. Значение анамнестических факторов в возникновении угрожающих преждевременных родов

	I группа (33)	II группа (20)	p
Хронический пиелонефрит	4 (12%)	1 (5%)	p = 0,05
Хронический сальпингит	4 (12%)	2 (10%)	p = 0,05
Хронический эндометрит	13 (39%)	2 (10%)	p = 0,047
Цервицит	15 (45,4%)	3 (15%)	p = 0,049
Медицинский аборт	14 (42,4%)	6 (30%)	p = 0,05
Оперативное вмешательство на органах малого таза	7 (21,2%)	1(5%)	p = 0,05
Замершая беременность	14 (42,4%)	2 (10%)	p = 0,029
Бесплодие	8 (24%)	1 (5%)	p = 0,05
Внематочная беременность	1 (3%)	0	p = 0,05
Выкидыш до 12 недель	3 (9%)	1 (5%)	p = 0,05
Выкидыш в сроке 12 – 22 недели	9 (27,3%)	2 (10%)	p = 0,05
Преждевременные роды	3 (9%)	2 (10%)	p = 0,05

в первой группе у 28 (84,8 %) женщин, во второй группе у 17 (85%) женщин ($\chi^2 0.145$, $p=0,7$). Ряд пациенток исследуемых групп в анамнезе имели следующие гинекологические заболевания (табл.1): хронический сальпингит отмечен у пациенток I группы – 4 (12%), в сравнении с группой контроля – 2 (10%). Хронический эндометрит выявлен в I группе – 13 (39%) и группе контроля - 2 (10%), цервицит – 15 пациенток (45,4%) основной группы и 3 (15%) контрольной. Гинекологические операции в анамнезе перенесли 21% женщин основной группы и 5% - контрольной, различия в процентном соотношении существенные, но статистически не значимы.

Принимая во внимание, что паритет влияет на возможность зачатия, течение и исход беременности были изучены исходы предыдущих беременностей. Доля первобеременных в I группе (рис. 1) составила всего 9%, в группе контроля 35% ($p=0,048$). В анамнезе медицинские аборт в I группе отмечены в 42,4%, причем 2 и более аборта у 21% женщин, в группе контроля количество женщин прервавших беременность – 30%, данные различны, но статистически не значимы (рис. 2).

Выявлены отличия в количестве госпитализаций пациенток I группы с целью проведения курса сохраняющей терапии (45,5% и 10%, $p=0,017$). Согласно выписным эпикризам основными применяемыми лекарственными

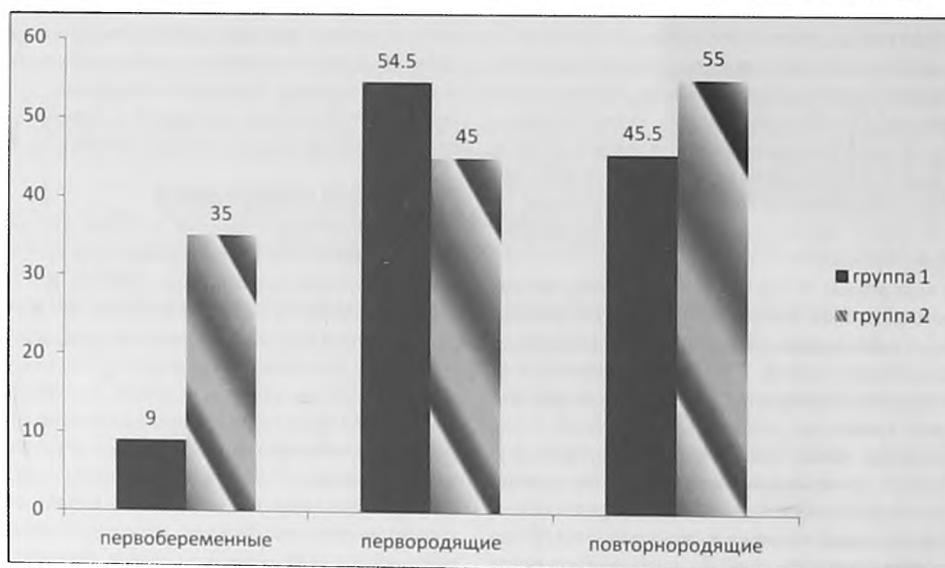


Рис. 1. Распределение по паритету.

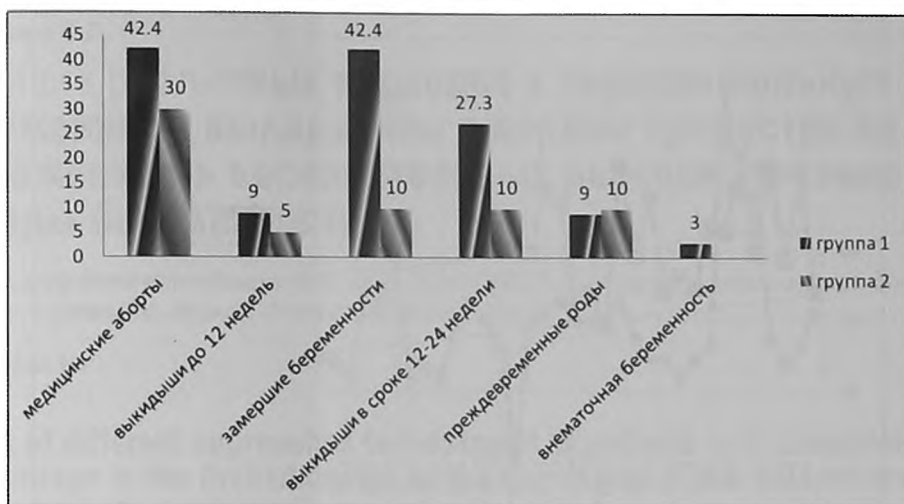


Рис. 2. Исходы предыдущих беременностей (%).

препаратами в период госпитализации были папаверин, дротаверин, магния сульфат, гинипрал. В большинстве случаев использовалось комбинированное лечение с применением до трех препаратов одновременно.

В основной группе средняя длина шейки матки составила 24,9 мм, медиана 26 мм, 25 перцентиль-24 мм, 75 перцентиль-27 мм. В контрольной группе (рис. 3) средняя длина шейки матки – 39,3 мм, медиана – 40 мм, 25 перцентиль-38 мм, 75 перцентиль-42 мм, что имело статистически значимые отличия ($p=0,001$).

Эффективность проводимой терапии в основной группе оценивалась по наличию жалоб (субъективный признак), сократительной активности матки, а также по состоянию шейки матки на основании ультразвукового исследования. В течение 3 дней от начала проведения терапии микронизированным прогестероном у 29 женщин (87,8%, $p=0,0001$) купировались боли в нижних отделах живота, при общем осмотре наблюдался нормотонус мат-

ки. Через 10 дней был проведен ультразвуковой контроль состояния шейки матки. Средняя длина шейки матки составила 33,3 мм, медиана 34 мм, 25%-32, 75%-36 мм ($p=0,0001$) (рис. 3). Сравнительный анализ данных состояния шейки матки основной группы на фоне применения микронизированного прогестерона и контрольной группы, также показал статистически значимые различия ($p=0,0001$). На фоне проводимой терапии отмечено удлинение шейки матки, однако средняя длина шейки беременных I группы достоверно меньше чем во II группе, что подтверждает обоснованность госпитализации и проведения сохраняющей терапии в I группе.

Дополнительно в первые сутки госпитализации был проведен забор крови беременных с целью определения уровня прогестерона. В I группе среднее значение прогестерона составило – 39,1 нг/мл, медиана 37 нг/мл, 25 перцентиль- 29; 75 перцентиль - 44,25 (референтный интервал во втором триместре 22,5 – 95,3 нг/мл), во II

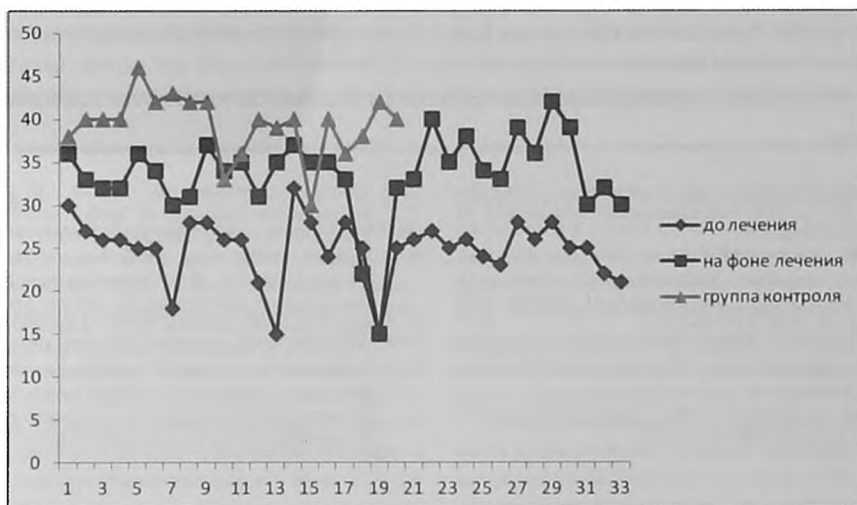


Рис. 3. Длина шейки матки в I группе до и после лечения и во II группе (мм).

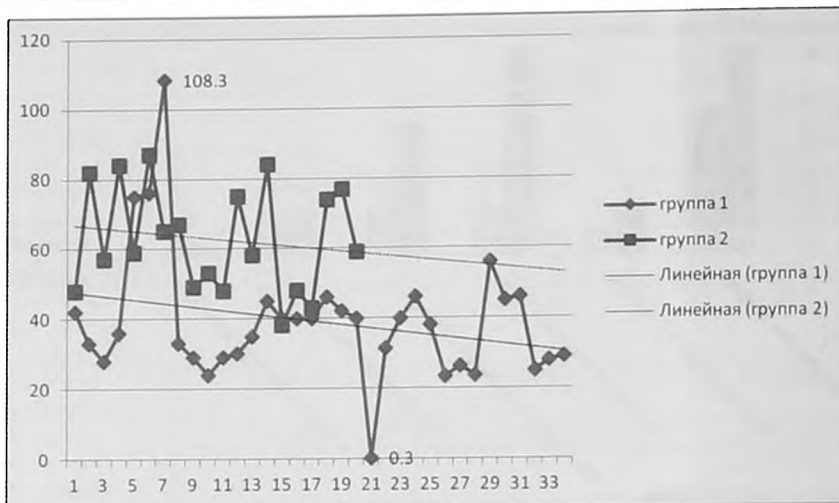


Рис. 4. Концентрация прогестерона в сыворотке крови (нг/мл).

группе – 62,73 нг/мл, медиана 58,9 нг/мл, 25 процентиль – 48,75; 75процентиль – 75,45 (рис. 4). Лишь в одном случае основной группы было выявлено значительное снижение прогестерона – 0,3 нг/мл, а также превышение референтного интервала – 108,3 нг/мл, в других пробах все показатели находились в пределах референтного интервала для исследуемого триместра беременности. Сравнивая показатели между группами выявлено достоверное различие между уровнем прогестерона в крови основной и контрольных групп ($p=0,0001$). У беременных с признаками угрожающих преждевременных родов отмечено более низкое содержание прогестерона, что патогенетически обосновывает применение гестагенов для пролонгирования беременности.

Заключение

Проведя анамнестический анализ исследуемых групп, следует отметить выявленные триггеры угрожающих преждевременных родов – хронический эндометрит, цервицит, замершая беременность. При угрожающих преждевременных родах и укорочении шейки матки вы-

явлено достоверное снижение уровня прогестерона, которое обосновывает применение этиопатогенетического лечения. Ультразвуковое исследование с целью определения длины шейки матки при угрожающих преждевременных родах является обоснованным и информативным методом. Используя данный вид исследования можно снизить количество необоснованных госпитализаций в отделения патологии беременных и медикаментозную нагрузку беременных. ■

Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь; *Олина А.А.* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь; *Кляусова Е.Г.* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО ПГМА, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку – *Кляусова Елена Геннадьевна*, г. Пермь 614031 ул. Докучаева 24-54. E – mail: Eklyausova@mail.ru. моб.тел: +79024782109

Литература:

1. Официальные данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю.
2. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg R.L. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371:164-175.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371:75-84.
4. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol*. 1990;76: S.5-12.
5. Challis JR, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocrine Reviews*. 2000;21: 514-550.
6. Hua Xu, PhD; Juan M. Gonzalez, MD; Ella Ofori; Michal A. Elowitz, MD. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progesterone agents prevent preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008.198.314-318.
7. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):675-686.