

## Угрожающий выкидыш: роль прогестинов в терапии и исходах для новорожденных

Е. А. Винокурова, Н. В. Башмакова, Н. А. Пепеляева

Акушерское физиологическое отделение ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### Menacing abortion: a role progesterone in therapy and outcomes for newborns

E. A. Vinokurova, N. V. Bashmakova, N. A. Pepelyaeva

Federal Agency of High — Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg

#### Резюме

Проведено открытое когортное исследование 320 беременных женщин с угрозой прерывания в 1 триместре. Все женщины имели проявления угрозы прерывания беременности в виде болевых ощущений и кровянистых выделений. Из этих 320 женщин, 275 получали в составе комплексной терапии дидрогестерон (60 мг/сут. до купирования кровянистых выделений, а далее поддерживающую дозу 30 мг/сут.), а 45 женщин не получали гормональной поддержки дидрогестероном. Стандартная терапия угрозы прерывания проводилась в обеих группах. В проведенном исследовании установлено, что у беременных, получавших дидрогестерон в комплексе терапии угрозы прерывания беременности, частота развития хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (соответственно 40,0% и 77,3%;  $p < 0,05$ ). Частота преждевременных родов в основной группе так же имела меньший удельный вес (10,4% и 20,0% соответственно;  $p < 0,05$ ). Новорожденные от матерей основной группы имели достоверно большую массу тела при рождении ( $3350 \pm 62$  г против  $3137 \pm 93$  г;  $p < 0,05$ ). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей основной группы была достоверно выше:  $7,15 \pm 0,98$  против  $6,8 \pm 0,18$  в контроле;  $p < 0,05$ . Частота рождения здоровых детей от матерей основной группы была выше (28,6% и 17,8% соответственно), а перинатальное поражение центральной нервной системы с достоверно большей частотой наблюдалось у новорожденных от матерей контрольной группы (28,9% против 19,1% в основной группе;  $p < 0,05$ ), что потребовало дальнейшей реабилитации детей в клиниках Перинатального центра (26% в основной группе и 44% в контрольной;  $p < 0,05$ ). Таким образом, дидрогестерон в составе комплексной терапии, своими иммунологически ассоциированными антиабортивными эффектами у женщин с угрозой прерывания, позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока у женщин с выраженной угрозой прерывания и улучшить у них перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** привычная потеря плода; перинатология; фето-плацентарная недостаточность; дидрогестерон.

#### Summary

Threatened miscarriage is a common complication of pregnancy that is associated with a high level of perinatal and postnatal pathologies. An observational study was performed in 320 pregnant women with threatened miscarriage during the first trimester (pain and minor bleeding). Of these 320 women, 275 received dydrogesterone (60 mg/day until the symptoms resolved and 30 mg/day maintenance), whilst the remaining 45 refused any hormonal medication. Standard therapy for threatened miscarriage was given to women in both groups. The groups were comparable with regard to age and parity, but women in the dydrogesterone group were more likely to have a history of recurrent miscarriage and infertility. During the pregnancy, women given dydrogesterone were about half as likely to develop chronic fetoplacental insufficiency (40,0% vs. 77,3%;  $p < 0,05$ ) or premature delivery (10,4% vs. 20,0%;  $p < 0,05$ ). Babies born to mothers given dydrogesterone had a higher birth weight ( $3,350 \pm 62$  g vs.  $3,137 \pm 93$  g;  $p < 0,05$ ) and a higher mean Apgar score in the first minute of life ( $7,15 \pm 0,98$  versus  $6,8 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ). The frequency of healthy babies was higher in the dydrogesterone group (28,6% vs. 17,8%; NS), whilst this group had a lower incidence of hypoxicischemic lesions of the central nervous system (9,1% vs. 28,9%;  $p < 0,05$ ) and requirement for rehabilitation in the paediatric clinic (26% vs. 44%;  $p < 0,05$ ). In conclusion, dydrogesterone had beneficial effects in women with threatened miscarriage, resulting in fewer pregnancy complications and a better newborn health status.

**Key words:** threatened miscarriage; pregnancy; foeto-placental insufficiency; dydrogesterone.

#### Введение

Частота угрозы прерывания беременности достигает 15–20%, делая ее одним из основных осложнений гестации [1]. Трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих

к формированию недонашивания беременности. Они, как правило, действуют одновременно или последовательно, добавляя друг друга.

В настоящее время различают следующие ведущие причины угрозы прерывания беремен-

Е. А. Винокурова — врач акушерского физиологического отделения, заочный аспирант;

Н. В. Башмакова — д. м. н., проф., Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР;

Н. А. Пепеляева — рук. акушерского физиологического отделения, заочный аспирант.

ности: генетические, эндокринные, иммунологические (аутоиммунные, аллоиммунные), инфекционные, тромбофилические, патология матки (пороки развития, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии).

Наличие угрозы прерывания во время беременности накладывает негативный отпечаток, как на течение самой беременности, так и на ее перинатальные исходы [2, 3, 4, 5, 6].

Последние исследования показывают, что увеличивается удельный вес отслойки плаценты, кровотечений, преждевременных родов, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода, кесарева сечения.

Доказано, что дети, рожденные от матерей, перенесших угрозу прерывания, имеют более низкий вес после рождения и нуждаются в интенсивной терапии после рождения [7, 8].

Дефицит прогестерона, вызванный недостаточностью желтого тела, является частой причиной ранней потери беременности. Прогестины обычно используются для лечения угрозы прерывания с целью релаксации матки за счет нейтрализации действия окситоцина и ингибирования синтеза простагландинов [9, 10].

Последние данные предполагают, что антиабортивные эффекты прогестерона могут быть частью модулирующей материнского иммунного ответа.

Известно, что прогестины стимулируют синтез PIBF (прогестерон-индуцированный фактор), который предотвращает провоспалительные и вторичные иммунные реакции материнского организма по отношению к трофобласту за счет доминирования Th2-цитопротективного иммунного ответа [11, 12].

Дидрогестерон принимается орально. Он производится из ямса, а его химическая структура близко напоминает эндогенный прогестерон.

В отличие от многих других синтетических прогестеронов, дидропрогестерон не обладает эстрогенным, андрогенным, анابолическим, кортикоподобным и другими гормональными эффектами [13, 14, 15, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата дидрогестерона на течение беременности и раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с угрозой прерывания беременности.

## Материалы и методы

Проведено открытое когортное исследование 320 беременных женщин с угрозой прерывания в 1 триместре.

Критериями включения являлись:

- наличие легких или умеренных кровянистых выделений;

- отсутствие в выделениях элементов плодного яйца;

- отсутствие системных заболеваний, лихорадки;

- нормальные размеры и форма плодного яйца на 5 неделе беременности;

- наличие желточного мешка на 5,5-6 неделе беременности;

- наличие эмбриона на 6-6,5 неделе беременности;

- наличие сердцебиения на 7 неделе.

Критерием исключения являлась существенная соматическая патология у женщин, ОРВИ, сопровождавшаяся угрозой прерывания беременности, аборт в ходу, многоплодная беременность. 275 из 320 женщин получали прогестины (основная группа), а 45 человек отказались от гормонального лечения прогестинами (контрольная группа).

Дидрогестерон назначался по схеме: 40 мг однократно, а затем по 10 мг через 8 часов. Поддерживающая доза составляла 30 мг в сутки до прекращения кровянистых выделений.

Женщины обеих групп лечились в условиях стационара, где они получали спазмолитики, седативные препараты, антигеморрагические препараты и витамины (вит. Е и фолиевую кислоту).

Клинико-лабораторное обследование включало в себя — общий анализ мочи, общий анализ крови с формулой, определение группы крови и резус фактора, RW, определение антител к гепатиту В, Hbs, ПЦР на хламидии, уреоплазмоз, ВПГ, ЦМВ, мазок на флору и посев из цервикального канала, мазок с подсчетом кардио-пикнотического индекса, исследование гормонального профиля, гемостазиограмму, а так же УЗИ матки до и после лечения дидрогестероном.

Диагноз ХФПН ставился на основании УЗИ с биометрией плода, доплерометрией маточных сосудов и сосудов пуповины. Нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока оценивались по классификации, разработанной А. Н. Стрижаковым и соавт. [17, 18].

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Statgraphics 2.1. Данные в тексте и таблицах представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — стандартная ошибка средней. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез равен 0,05.

## Результаты

Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст беременных в основной группе составил  $27,8 \pm 0,8$  года; а в контрольной —  $28,2 \pm 0,9$  года;  $p > 0,05$ ) и по количеству первородящих женщин (соответственно  $48 \pm 5,7\%$  и  $53,3 \pm 7,4\%$ ;  $p > 0,05$ ).

В исследовании не выявлено достоверных различий в распространенности экстрагенитальной патологии в обеих группах. Наиболее часто встречались патология почек (27,3% женщин в основной группе и 24,2% в контрольной), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,7% и 20,0% соответственно) и нейроциркуляторная дистония (15,6% и 20,0%).

Акушерско-гинекологический анамнез женщин основной и контрольной групп представлен в табл. 1.

В основной группе был достоверно выше удельный вес повторных прерываний беременности, чем в контрольной группе (23% и 7% соответственно). Наличие привычной потери плода в анамнезе, мотивировало женщин из 1 группы получать комплексную терапию угрозы прерывания беременности, включавшую в себя прием дидрогестерона. У них был печальный опыт потерь беременности, и они имели установку на использование всех возможных препаратов для сохранения данной беременности. Бесплодие, которое предшествовало наступлению данной беременности, встречалось в 6,5% основной группы и у 2,2% женщин контрольной группы.

Характеристика выраженности клинической симптоматики представлена в табл. 2.

Болевые ощущения, как единственный симптом угрозы прерывания беременности наблюдался у 80% женщин основной и у 74% женщин контрольной группы. Сочетание болевых ощущений с кровянистыми выделениями мы наблюдали в 2 раза чаще у женщин основной группы. Субхориальные гематомы встречались по данным УЗИ только в основной группе.

Исследования основных осложнений, которые возникли при беременности в исследуемых группах женщин, представлены в табл. 3.

У женщин основной группы в 2 раза реже встречалось ХФПН, чем в контрольной груп-

пе (40,0% и 77,3% соответственно). Вероятно, что это связано с протективным действием дидрогестерона на 1-ю и 2-ю волны инвазии трофобласта.

Также у пациенток, которые получали дидрогестерон, реже наблюдались преждевременные роды (с 28 по 37 неделю гестации). Тяжелый гестоз чаще встречался в контрольной группе, хотя это различие статистически не подтверждено.

Гестоз средней степени и легкой, а так же частота кесарева сечения одинаковы в обеих группах.

Значительные отличия наблюдались в характеристике здоровья новорожденных. Данные представлены в табл. 4.

Анализ состояния здоровья детей, родившихся от матерей с угрозой прерывания беременности, показывает разницу между детьми женщин основной и контрольной группы.

Новорожденные от матерей основной группы имели достоверно большую массу тела при рождении ( $3350 \pm 62$  г против  $3137 \pm 93$  г;  $p < 0,05$ ). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей основной группы была достоверно выше:  $7,15 \pm 0,98$  против  $6,8 \pm 0,18$  в контроле;  $p < 0,05$ . Частота рождения здоровых детей от матерей основной группы была выше (28,6% и 17,8% соответственно), а перинатальное поражение центральной нервной системы с достоверно большей частотой наблюдалось у новорожденных от матерей контрольной группы (28,9% против 19,1% в основной группе;  $p < 0,05$ ), что потребовало дальнейшей реабилитации детей в клиниках Перинатального центра (26% в основной группе и 44% в контрольной;  $p < 0,05$ ).

Пороки развития, КРДС чаще встречались в контрольной группе, а в основной группе их не было. Все дети от матерей обеих групп выжили.

Таблица 1. Акушерско-гинекологический анамнез у женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, (n=275)	Контрольная группа, (n=45)
Привычное невынашивание	23% $\pm$ 0,03, (n=63)	7% $\pm$ 0,04, (n=3)*
Медицинские аборт	23% $\pm$ 0,03, (n=63)	36% $\pm$ 0,07, (n=16)
Бесплодие	8% $\pm$ 0,02, (n=22)	2% $\pm$ 0,01, (n=1)
Антифосфолипидный синдром	5% $\pm$ 0,01, (n=14)	9% $\pm$ 0,04, (n=4)

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

Таблица 2. Основные симптомы угрозы прерывания у женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Боль	80% $\pm$ 0,02, (n=220)	74% $\pm$ 0,07, (n=33)
Боль и кровотечение	35% $\pm$ 0,03, (n=96)	16% $\pm$ 0,05, (n=7)
Субхориальная гематома	27% $\pm$ 0,03, (n=74)	0

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Осложнения беременности у женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, (n=275)	Контрольная группа, (n=45)
Гестоз легкой степени тяжести	47% ± 0,03, (n=129)	47% ± 0,08, (n=21)
Гестоз средней степени тяжести	20% ± 0,02, (n=55)	24% ± 0,06, (n=11)
Гестоз тяжелой степени	4% ± 0,01, (n=11)	10% ± 0,04, (n=4)
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	40% ± 0,03*, (n=110)	73%±0,07, (n=33)
Преждевременные роды	28 10% ± 0,02*, (n=28)	20% ± 0,06, (n=9)
Кесарево сечение	23% ± 0,03, (n=63)	20% ± 0,06, (n=9)
Поздний выкидыш	7% ± 0,02, (n=19)	10% ± 0,04, (n=4)

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Состояние здоровья новорожденных детей от женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, (n=275)	Контрольная группа, (n=45)
Здоров	29 ± 0,03, (n=80)	18% ± 0,06, (n=8)
Заболевания неонатального периода	71% ± 0,03, (n=195)	82% ± 0,06, (n=37)
Гипоксически-ишемические нарушения ЦНС	9% ± 0,02, (n=25)	29% ± 0,07, (n=13)
Врожденные пороки развития	0	4% ± 0,03, (n=2)
КРДС	0	2% ± 0,01, (n=1)
Реабилитация в условиях детской клиники	26% ± 0,03*, (n=72)	44% ± 0,07, (n=20)
Живорожденные	275	45

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

Как было показано, дидрогестерон помогает снизить удельный вес потери беременности у женщин с угрозой прерывания. В открытом исследовании женщин с кровотечением до 13 недель беременности, лечение дидрогестероном привело к значительному количеству случаев пролонгирования беременности и меньшему количеству осложнений беременности, по сравнению с женщинами, которые этой терапии не получали.

Результаты этого исследования показывают, что лечение дидрогестероном в составе комплексной терапии угрозы прерывания беременности уменьшает риск развития ХФПН, преждевременных родов. Это подтверждает, что комплексная терапия с включением дидрогестерона профилактирует развитие нарушений в фето-плацентарном комплексе в основной группе, что позволяет в последующем снизить удельный вес тяжелых гестозов у этих женщин. Удельный вес гестозов средней и легкой степени тяжести был одинаков в обеих группах.

Женщины основной группы чаще рожали здоровых детей, их дети имели больший вес при рождении, быстрее адаптировались к внеутробному существованию, имели более высокую оценку по Аппар на 1 минуте, что, по видимому, можно связать с положительным влиянием сочетанной терапии угрозы, протективным действием на развитие фето-плацентарного комплекса, что приводит к снижению удельного веса

осложнений беременности и улучшает уровень здоровья новорожденных детей.

## Литература

- Кулаков В. И, Сидельникова В. М. Угроза прерывания как фактор риска перинатальной патологии. Вестник Академии Медицинских Наук РФСФР 1990; 7:15-18.
- Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и патологии. М: МЕДпресс-информ; 2009.
- Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. BMJ 1997; 315:32-34.
- Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. Hum Reprod Update 1996; 2:118-136.
- Mulik V, Bethel J, Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. J Obstet Gynaecol 2004; 24:249-253.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME. FASTER Consortium. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:745-750.
- Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as predictor of obstetric outcome. Obstet Gynecol 2006; 107:845-850.
- Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith N, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. Obstet Gynecol 2006; 107:557-562.
- Csapo AL, Henzi MR, Kaihola HL. Suppression of uterine activity and abortion by inhibition of prostaglandin synthesis. Prostaglandins 1974; 7:39-47.
- Csapo AL. Effects of progesterone, prostaglandin F and its analogue ICI 81008 on the excitability and threshold of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1976; 124:367-378.
- Szekeres-Bartho J, Wilczynski JR, Basta P, Kalinka J. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion

- and preterm labour. *Front Biosci* 2008; 13:1981-1990.
12. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, Heid M, Lelaidier C, Rosenbaum A, Bernuau J, Erlinger S, Frydman R, Madelenat P. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25:165-169.
  13. Bacq Y, Sapay T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26:358-364.
  14. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG* 2005; 112:1096-1101.
  15. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentr. in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 166-171.
  16. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:421-425.
  17. Yudkin PL, Aboulfa M, Eyre JA, et al. New birthweight and head circumference centiles for gestationae ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15:45-52.
  18. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Баев О. Р. Фетоплацентарная недостаточность: Патогенез, диагностика, терапия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2003; 2 (2):53-63.

## Диагностическое значение лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у пациенток с тромбофилией

Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, к.м.н. Г. Е. Стоцкая

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

## Diagnostic value of leukocytal indexes of cellular responsiveness of the patients with thrombophilia

N. V. Putilova, N. V. Bashmakova, G. E. Stockaya

«Nii omm rosmedtechnology», Ekaterinburg

### Резюме

С целью изучения диагностической ценности лейкоцитарных индексов клеточной реактивности в оценке степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и эффективности терапии у пациенток с тромбофилией было обследовано 230 пациенток во 2 и 3 триместре беременности.

Набор материала производился методом сплошного когортного исследования, критерием включения в которое явилось выявление у пациенток волчаночного антикоагулянта (ВА), как основного маркера тромбофилии (патент №2104552 от 10. 02. 98).

Все пациентки были разделены на 2 группы: основную, включающую 200 беременную группы высокого риска на развитие перинатальных осложнений гестации и контрольную, состоящую из 30 здоровых беременных женщин.

В результате проведенного исследования отмечено достоверное повышение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСПК), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и индекса алергизации (ИА), что является косвенным подтверждением наличия эндотоксикоза у данной категории больных и ответным повышением неспецифической реактивности организма.

Дальнейшие исследования показали, что перечисленные индексы клеточной реактивности можно использовать не только для скрининговой диагностики тромбоопасных состояний, но и в качестве контроля эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** тромбофилии, волчаночный антикоагулянт, лейкоцитарные индексы клеточной реактивности.

### Summary

The main purpose of the work is to research the diagnostic value of leukocytal indexes of cellular responsiveness and its role in the degree intensity appraisal of the syndrome of endogenous intoxication with relation to therapy effectiveness. 203 patients in 2 and 3 trimester of pregnancy with thrombophilia were inspected.

The set of materials was made by the methods of complete cohort study. The main selection criterion for this was the case detection with lupous anticoagulant (like the main mark of thrombophilia — patent №2104552 from 10.02.1998).

All the patients were divided into 2 groups: main group (200 expectant mothers with high level of risk in development of perinatal complications in gestational process) and control group (30 healthy patients).

As a result of research the following regularities were noted: significant increase of the index shift leukocytes, leukocytal index of intoxication and index of allergization. It confirms indirectly the fact of the presence of endotoxiosis of the present category patients and retaliatory increase of nonspecific reaction of organism.

The following research showed, that listed indexes of cellular responsiveness can be used not only for screening diagnostics of thrombophilia risk, but also like the criterion of control for the therapy effectiveness.

**Key words:** thrombophilia, lupous anticoagulant, leukocytal indexes of cellular responsiveness.

Н. В. Путилова — с. н. с.

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР;

Г. Е. Стоцкая — кандидат медицинских наук.