

ПРЕПАРАТЫ ПРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОТСЛОЙКИ ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Н. Кунешко,

Одинцовский родильный дом, Московская область

E-mail: drnartfaruk@mail.ru

Представлены патогенетическое обоснование и результаты применения препаратов натурального прогестерона (Утрожестана) в комплексной терапии отслойки хориона у пациенток с тромбофилией, обусловленной циркуляцией антифосфолипидных антител и генетическими мутациями и полиморфизмами.

Ключевые слова: отслойка хориона, тромбофилия, прогестерон, Утрожестан, лечение.

Отслойка хориона и, как следствие, потеря плода на ранних сроках беременности — частое осложнение течения периода гестации, составляющее 20–25% всех беременностей [2]. Причины и механизмы развития отслойки хориона разнообразны и зависят от многих факторов. Наиболее изучен гормональный аспект: недостаточность функции желтого тела, приводящая к низкой секреции прогестерона; хронический инфекционный процесс генитального тракта, обуславливающий первичную эндокринную недостаточ-

ность хориона с последующей неадекватной секрецией хорионического гонадотропина, прогестерона, эстрогенов; дисфункция других эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа).

Согласно исследованиям последних лет, в развитии привычного невынашивания беременности велика роль тромбофилии. По мнению А. Макацария и соавт. [2], среди причин невынашивания беременности можно назвать генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром (АФС); их диагностируют у 70–77% пациенток с потерей плода в анамнезе. Это определило подходы к терапии и профилактике указанного осложнения беременности, предусматривающие применение антиагрегантов и антикоагулянтов — препаратов, нормализующих функции свертывающей системы крови.

Однако в патогенезе невынашивания беременности при АФС и наследственной тромбофилии играют роль не только тромботические, но также целый ряд нетромботических эффектов. Так, антифосфолипидные антитела (АФА) способны изменять адгезивные характеристики эмбриона, снижать глубину инвазии трофобласта, разрушать защитный слой аннексина V на поверхности плаценты, подавлять продукцию хорионического гонадотропина [2], который стимулирует синтез прогестерона, ответственного за поддержание беременности. Возникающий вторичный дефицит прогестерона становится дополнительным фактором невынашивания беременности при АФС. Продолжается также изучение иммунных механизмов защиты у женщин с АФС.

Пролонгирование беременности во многом обусловлено достаточной функцией желтого тела, секрецией хорионического гонадотропина, прогестерона, эстрогенов и развитием толерантности к наполовину чужеродному плоду. Последнее

Повторяя
совершенство
природы



УТРОЖЕСТАН®

**«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.



обеспечивается изменением локального баланса цитокинов, про- и противовоспалительных медиаторов, молекул адгезии. Важную роль в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и эмбриона играет прогестерон, проявляющий иммуносупрессивную активность.

Сказанное выше подтверждает патогенетическую оправданность применения препаратов прогестеронового ряда у пациенток с угрозой прерывания беременности, в том числе на фоне тромбофилии.

Под нашим наблюдением находились 157 беременных с отслойкой хориона, диагностированной по данным клинического исследования и УЗИ в сроки от 4 до 12 нед гестации. Обследованные были в возрасте от 21 года до 35 лет. Первородящих было 38 (24,2%), повторно беременных – 119 (75,8%). У 95 (79,8%) женщин в анамнезе уже была потеря плода.

Циркуляция АФА выявлена у 102 (64,9%) пациенток, у 134 (85,4%) женщин была наследственная тромбофилия, у 86 (54,8%) – сочетание наследственной тромбофилии и циркуляции АФА.

Структура наследственной тромбофилии была представлена мутацией 5-го фактора Лейдена у 21 (13,4%) пациенток, в том числе у 7 (4,5%) – гомозиготной, мутацией MTHFR C677T – соответственно у 75 (47,8%) и у 33 (21,0%), полиморфизмом гена фибриногена – у 17 (10,8%) и у 5 (3,2%), мутацией протромбина G20210A (гетерозиготной) – у 4 (2,5%).

Полиморфизм PAI-1 675 4G/4G выявлен у 22 (14,0%) беременных, 675 4G/5G – у 43 (27,4%), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов 807C/T GpIa – у 12 (7,7%) и 1565T/C GpIIa – у 14 (8,9%) женщин, полиморфизм АПФ D/D – у 5 (3,2%), I/D – у 15 (9,6%), 1166A/C-рецептора к ангиотензину II – у 12 (7,7%).

С высокой частотой обнаруживались варианты генов провоспалительных цитокинов. Полиморфизм 5032 C/G в гене CD 46 был у 94 (59,9%) женщин, 31 T/C в гене интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и 174 G/C в гене ИЛ6 – у 115 (73,2%), 308 G/A в гене фактора некроза опухоли- α (ФНО α) – у 27 (17,2%).

У 102 (80,3%) пациенток отслойка хориона сопровождалась кровянистыми выделениями, по поводу чего назначали транексамовую кислоту – по 1–2 таблетке (250 мг) 4 раза в сутки (до прекращения кровянистых выделений).

Патогенетическая терапия отслойки хориона включала применение низкомолекулярного гепарина в дозе 0,3–0,6 мл (1 раз в сутки подкожно). В зависимости от функции тромбоцитов назначали ацетилсалициловую кислоту (25–100 мг). Применялась витаминотерапия, включавшая фолиевую кислоту (1 мг/сут), антиоксиданты, витамин Е (400 МЕ), полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω -3. Пациентки с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией получали дополнительно витамины группы В в таблетках и фолиевую кислоту (до 4 мг/сут).

Из препаратов прогестеронового ряда использовали микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (Утрожестан). В ряде исследований показана эффективность микронизированного прогестерона для профилактики повторных выкидышей, обусловленных лютеиновой недостаточностью, а также при невынашивании беременности неясной этиологии [3, 4].

Микронизированная форма прогестерона обеспечивает оптимальную биодоступность препарата. Положительный

эффект при синдроме потери плода при применении микронизированного прогестерона связывают не только с его эндокринными эффектами, но также с иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью. Считается, что эффекты прогестерона опосредованы прогестерониндуцированным блокирующим фактором, усиливающим продукцию цитокинов Т-хелперами 2 типа (ИЛ4, ИЛ10, которые ассоциируются с нормальным развитием беременности), и подавлением развития Т-хелперов 1 типа, продуцирующих провоспалительные цитокины (ИЛ1, ИЛ6, ФНО α), которые ассоциируются с осложненным течением беременности и повреждением эндотелиальных клеток [1]. Кроме того, прогестерон регулирует эффекты НК-клеток и экспрессию гена HLA-G, участвующих в выработке толерантности иммунной системы матери к плоду и сохранении беременности [4].

Препарат не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза, жировой и углеводный обмен, массу тела, АД [1], что позволяет без опасений применять его не только при эндокринных нарушениях, но и у беременных с тромбофилией, в частности обусловленной АФС и гипергомоцистеинемией.

Утрожестан применяли по 2–3 капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле, до 12–20-й недели беременности – в зависимости от содержания гормонов и клинической картины. При отсутствии кровотечения предпочтение отдавали интравагинальной форме препарата; ее преимуществами являются быстрая абсорбция, первичное прохождение через матку и эндометрий, пониженная концентрация в общем кровотоке, отсутствие системного действия при ранних сроках беременности. При применении вагинальной формы микронизированного прогестерона улучшаются показатели кровотока в спиральных артериях у пациенток с угрозой самопроизвольного аборта [3].

Проводившаяся терапия способствовала пролонгированию беременности у всех наблюдавшихся пациенток. С учетом патогенетической обоснованности мы рекомендуем применение препаратов прогестерона в комплексном лечении отслойки хориона у женщин с тромбофилией.

Литература

1. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. и соавт. Клинический обзор по препарату Утрожестан // РОАГ. – 2008; 2: 34–41.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2007. – 556 с.
3. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. – 2007; 87 (3): 613–618.
4. Walch K., Huber J. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008; 22 (2): 375–389.

PROGESTERONE PREPARATIONS IN COMPLEX THERAPY FOR CHORIONIC DETACHMENT IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA

N. Kuneshko

Odintsovo Maternity Hospital, Moscow Region

The paper presents the pathogenetic rationale and results of using natural progesterone preparations (Utrogestan) in the complex therapy of chorionic detachment in patients with thrombophilia caused by circulation of antiphospholipid antibodies, genetic mutations, and polymorphisms.

Key words: chorionic detachment, thrombophilia, progesterone, Utrogestan, treatment.