

# Механизмы адаптации беременных с невынашиванием в динамике сохраняющей терапии

В.А. Потапов<sup>1</sup>, В.Г. Сюсюка<sup>2</sup>, А.В. Жарких<sup>2</sup>, В.А. Плотник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** оценить влияние сохраняющей терапии в реализации адаптационных механизмов у беременных с невынашиванием на основании изучения психоэмоционального состояния, вегетативного баланса и гормонального профиля.

**Материалы и методы.** Обследовано 67 беременных в сроке гестации 7–14 нед с одноплодной беременностью. Основную группу составили 35 женщин с клиникой угрожающего аборта, находившихся на лечении в гинекологическом отделении роддома № 9 г. Запорожья и получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) интравагинально по 200 мг дважды в сутки. В контрольную группу вошли 32 женщины без клинических проявлений угрожающего аборта. Критериями включения были жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей на фоне маточной беременности. Критериями исключения были: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, нарушения менструального цикла, аномалии развития половых органов, привычное невынашивание, наличие пороков развития плода, а также беременность с обильными кровянистыми выделениями.

**Результаты.** Установлено, что у беременных с клиникой угрожающего аборта имеет место рост реактивной тревожности, которая обусловлена эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию и свидетельствует о психоэмоциональной дезадаптации. Учитывая, что более половины беременных с клиникой невынашивания имеют высокий уровень личностной тревожности, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей предрасположенность субъекта к тревоге, данный факт следует рассматривать как фактор риска развития этой патологии. Нарушение гормонального баланса у беременных с невынашиванием характеризуется ростом уровня кортизола и кортизол-инсулинового индекса, что является реакцией на стресс у данного контингента беременных. Такие же изменения характерны и для системы мать–плацента–плод, которые обусловлены снижением уровня эстриола.

**Заключение.** Сохраняющая терапия с использованием вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®), в том числе в группе беременных с неблагоприятным прогнозом (наличие ретрохориальной гематомы), оказывает положительное влияние на нормализацию психоэмоционального состояния, вегетативного баланса, гормонального профиля, а также характеризуется отсутствием андрогенной активности, что дает основание рекомендовать его для включения в схемы лечения пациенток с невынашиванием.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, вегетативная регуляция, уровень тревожности, гормональный профиль, стресс, адаптация, лечение, Утрожестан®.

Угроза прерывания беременности остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. По данным экспертов ВОЗ, 15% зарегистрированных беременностей заканчиваются спонтанными абортми [1, 2]. Частота прерывания беременности в Украине составляет 15–23% всех зарегистрированных беременностей [3], при этом свыше 80–92% из них происходит в сроке до 12 нед [3–5]. В Украине ежегодно 36–40 тыс. женщин не донашивают беременность до срока физиологических родов [6].

В современных исследованиях установлено, что психологические стрессоры принадлежат к ряду наиболее мощных и распространенных природных стимулов, влияющих на все функции организма. Репродуктивная система не принимает непосредственного участия в адаптации к стрессу. Однако в случае пассивной позиции временно снижается или приостанавливается ее функция [7]. При психоэмоциональном стрессе через вегетативную нервную систему и гормоны стресса в проявления эмоций вовлекаются внутренние органы, функции которых меняются, изменяется также и метаболизм [8, 9].

Беременность – одно из немногих физиологических состояний, требующих долговременной и кардинальной перестройки функциональных систем организма. В ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные перестройки в связи с повышенной нагрузкой на ряд органов и систем. Гормональный уровень в системе мать–плацента–плод имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Так, среди факторов невынашивания от 30,0% до 78,2% приходится на эндокринные нарушения у матери [10].

Стероидогенез при беременности являет собой целую систему, в которой принимает участие мать, плацента и плод, гормональные системы которых работают, дополняя друг друга как единая функциональная гормональная система, основанная на взаимодействии органов матери и плода: плацента, кора надпочечников плода, печень плода, кора надпочечников матери [11]. Так, все стероидные гормоны синтезируются из одного предшественника – холестерина, который после цепи преобразований превращается в мужские и женские половые гормоны (тестостерон, эстрогены, прогестерон – ПГ), кортикостероиды (кортизол – К), минералокортикоиды (рисунок).

Основным эстрогеном при беременности является не эстрон и эстрадиол, а эстриол (Э<sub>3</sub>). Э обладает низкой активностью, так как выделяется в очень больших количествах, но это действие значительнее других эстрогенов.

Установлено, что вклад матери в синтез эстрогенов незначителен, так как ключевую роль в синтезе эстрогенов играют надпочечники плода. При беременности образуется большое количество эстрогенов после 5–7 нед беременности. Э<sub>3</sub> в плаценте образуется из предшественников. Дегидроэпиандросте-

рона сульфат (ДГЭА-С) из плодовых надпочечников поступает в печень плода, где происходит 16 $\alpha$ -гидроксилирование и образуется 16 $\alpha$ -гидроксидегидроэпиандростерона сульфат. Из этого предшественника в плаценте через ароматазную активность образуется Э<sub>3</sub> [13]. К. Fujieda и соавторы (1982) полагают, что эстрогены принимают участие в регулировании стероидогенеза в надпочечниках и по принципу обратной связи направляют стероидогенез в сторону образования ДГЭА-С.

Одним из наиболее важных гормонов во время беременности – ПГ, который является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и в плаценте. Основное количество ПГ образуется в плаценте из холестерина матери. Синтезированный в плаценте ПГ попадает в кору надпочечников плода и матери, где превращается в альдостерон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон (17 $\alpha$ -ОН-ПГ) и К. Кора же надпочечников плода не содержит 4 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу и не может синтезировать ПГ из прегненолона [11]. До 12 нед беременности синтез ПГ происходит в желтом теле яичников, позднее – в плаценте. До 90% гормона поступает в кровоток матери, остальные 10% – в организм плода, где он является предшественником синтеза фетальных стероидов [13]. В отличие от эстрогенов, продукция ПГ не зависит от предшественников, маточно-плацентарной перфузии, от состояния плода, так как вклад плода в синтез ПГ незначителен. Поэтому для развития и нормального течения беременности крайне важным является воздействие ПГ и его метаболитов, а учитывая, что в 64–89% случаев основным патогенетическим механизмом невынашивания беременности является недостаточность ПГ [14], то представляется чрезвычайно важным его восполнять, особенно на ранних сроках гестации. Так, ПГ является единственным безопасным прогестагеном для применения на ранних этапах развития беременности [15–17].

Утрожестан® – это натуральный микронизированный ПГ, химическая структура которого на 100% идентична эндогенному. Уникальные биологические эффекты эндогенного ПГ, обеспечивающие успешное течение беременности, реализуются посредством его метаболитов. ПГ является субстратом для восстановленных 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -метаболитов, оказывающих присущее им специфическое действие на половую дифференцировку плода, на кожу, клетки мозга и миометрий, а именно:

- регулирует уровень андрогенов двумя способами: через конкурентное подавление 5 $\alpha$ -редукции андрогенов и через 5 $\alpha$ -прегнандион, который конкурентно подавляет связывание дигидротестостерона с его рецепторами [18]; тот же механизм обеспечивает воздействие дигидротестостерона на клетки головного мозга и таким образом регулирует чувство гнева и агрессивное поведение [19];

- производит анксиолитическое действие (особенно важное при высоких уровнях эстрадиола в плазме) – опосредуется 5 $\alpha$ -метаболитом ПГ 5 $\alpha$ -прегнаноном, связывающим ГАМК-рецепторы головного мозга [20, 21];

- оказывает токолитическое влияние – опосредуется 5 $\beta$ -метаболитами: 5 $\beta$ -прегнандионом и прегненолоном [22, 23].

В настоящее время ни один из синтетических прогестинов (кроме дроспиренона) не обладает антиальдостероновым действием и ни один из них (включая дигидротестостерон) не способен к образованию 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -восстановленных метаболитов, необходимых для осуществления физиологических эффектов ПГ.

Утрожестан® представляет собой оригинальный препарат натурального микронизированного прогестерона, который выпускают в виде капсул в дозе 100 и 200 мг. Его отличительной особенностью является тот факт, что капсулы предназначены как для перорального, так и для интравагинального применения. В случаях использования с целью поддержки лютеиновой фазы, а также сохранения беременности на ранних и поздних сроках, вагинальный путь введения представляется более физиологичным, так как в этом случае максимальная концентрация ПГ создается в органе-мишени (в матке), а не в системном кровотоке [24]. Это предохраняет значительную часть препарата от метаболизма при первичном прохождении через печень, который при введении внутрь достигает 95% [25]. Достоинством интравагинального пути введения является практически полное отсутствие центрального действия ПГ [26]. В данном контексте использование Утрожестана® обеспечивает значимые преимущества благодаря комплексу физиологических эффектов, подобных тем, которые наблюдаются при естественной выработке гормонов в женском организме.

**Цель исследования:** оценить влияние сохраняющей терапии в реализации адаптационных механизмов у беремен-

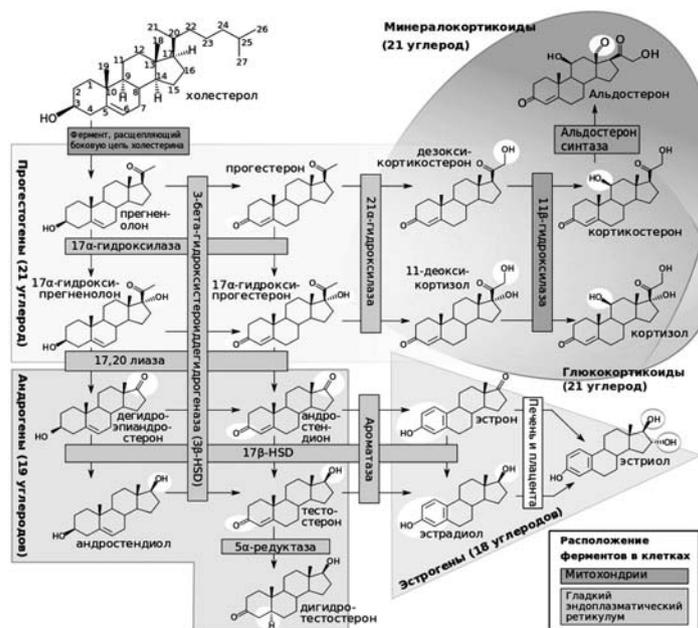


Рис. Взаимопревращения стероидных гормонов [12]

Уровни реактивной и личностной тревожности в группах исследования, %

Уровень	Реактивная тревожность		Личностная тревожность	
	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32
Высокий	40	0	51,4	9,4
Средний	54,3	84,4	40	56,3
Низкий	5,7	15,6	8,6	34,4

ных с невынашиванием на основании изучения психоэмоционального состояния, вегетативного баланса и гормонального профиля.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 беременных в сроке гестации 7–14 нед с одноплодной беременностью. Основную группу составили 35 женщин с клиникой угрожающего аборта, находившихся на лечении в гинекологическом отделении роддома № 9 г. Запорожья и получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) интравагинально по 200 мг дважды в сутки. В контрольную группу вошли 32 женщины без клинических проявлений угрожающего аборта. Критериями включения были жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей на фоне маточной беременности. Критериями исключения были: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, нарушения менструального цикла, аномалии развития половых органов, привычное невынашивание, наличие пороков развития плода, а также беременность с обильными кровянистыми выделениями.

Ведение беременных в группах исследования проводили согласно действующим приказам МЗ Украины. Всем беременным было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ). Количественную оценку уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), ПГ, Э<sub>3</sub>, ДГЭА-С, 17 $\alpha$ -ОН-ПГ, К и инсулина (И) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG (Германия). Забор крови – в день психологического тестирования. Исследования проводили в учебном медико-лабораторном центре (УМЛЦ) ЗГМУ.

Состояние вегетативного баланса и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы были изучены с помощью метода кардиоинтервалографии (КИГ) на аппаратно-компьютерном комплексе «CardioLab» (ХАИ-МЕДИКА).

Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов. Диагностику уровня тревожности у обследованных женщин проводили путем тестового контроля по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергом, в модификации Ю.Л. Ханина. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью программы статистического анализа «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, номер лицензии AXXR712D833214FAN5) с использованием параметрических (описательная статистика, двувыворочный t-тест с одинаковыми дисперсиями) и непараметрических методов (U-критерий Манна–Уитни, критерий согласия Колмогорова–Смирнова).

Данное исследование является частью диссертации и научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета на тему «Научное обоснование влияния немедикаментозных и медикаментозных методов лечения беременных на снижение акушерских и перинатальных осложнений» (номер госрегистрации 0110U000909).

Исследование отвечает всем требованиям морально-этических норм в соответствии с правилами ICH/GCP, Хельсинской декларации (1964), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицины и законодательства Украины. У всех женщин, участвовавших в исследовании, получено информированное согласие.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины по возрасту и социальному статусу были рандомизированы. У каждой второй женщины основной группы гинекологический анамнез был отягощен. Наиболее часто встречаемой патологией как в основной, так и в контрольной группе была эктопия шейки матки – у 37,14% и 46,88% соответственно. Хронические воспалительные заболевания придатков имели место у 20% женщин основной группы и у 10% женщин контрольной. Частота самопроизвольных абортов в анамнезе в основной группе была в 2,7 раза выше, чем в группе контроля.

Характеризуя жалобы беременных основной группы на момент госпитализации, установлено, что тянущая боль в нижних отделах живота имела место у 77,1% беременных. Скудные или умеренные кровянистые выделения из половых путей отмечены у 22,9%. Следует отметить, что 25,7% беременных имели жалобы на тянущую боль в нижних отделах живота и наличие кровянистых выделений.

Согласно действующему Протоколу МЗ Украины №624 от 03.11.2008 г. [27] до начала терапии учитывались прогностические критерии прогрессирования беременности. Неблагоприятный прогноз у беременных с невынашиванием был установлен в 45,7% случаев: в 28,6% по данным УЗИ диагностировано наличие ретрохориальной гематомы и в 22,8% по результатам биохимических маркеров – снижение ХГЧ (5,7%) и ПГ (17,1%).

Все беременные основной группы получали микронизированный ПГ Утрожестан® интравагинально по 200 мг дважды в сутки.

Оценка динамики клинических проявлений угрожающего аборта у беременных, получавших натуральный микронизированный ПГ Утрожестан® интравагинально, свидетельствовала об отсутствии прогрессирования патологического состояния, в том числе и в группе беременных с наличием ретрохориальной гематомы – у 9 (25,7%) женщин отмечалось уменьшение размеров гематомы до полной эвакуации. У одной женщины размеры ретроплацентарной гематомы не изменились в динамике терапии.

При изучении самооценки тревожности (табл. 1) установлено, что у 33 (94,3%) беременных с невынашиванием уровень реактивной тревожности (РТ) был средним или высоким. В контрольной группе уровень РТ у 27 (84,4%) был низким и только у 15,6% – средним.

Средний показатель РТ в основной группе составил  $43,88 \pm 1,61$  балла и был статистически достоверно выше соответствующего показателя группы контроля –  $32,34 \pm 0,97$  балла ( $p < 0,01$ ). Показатель РТ является проявлением так называемой эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, что может быть обусловлено психоэмоциональной дезадаптацией беременных с невынашиванием.

**Основные показатели вегетативного ритма сердца беременных исследуемых групп**

Показатель	Контрольная группа, n=32	Основная группа, n=35	
		До начала терапии	После курса терапии
Индекс напряжения (SI)	97,1	324,5*	132,6**
HF %	43	11*	28**
LF/HF	0,7	3,6*	2,2**
VLF/HF	0,9	4,5*	2**
TP, мс <sup>2</sup>	3620,6	1156,4*	2355,6**

Примечания: \* – достоверная ( $p \leq 0,01$ ) разница с показателями контрольной группы;  
 \*\* – достоверная ( $p \leq 0,01$ ) разница с показателями основной группы до начала терапии.

**Основные показатели гормонального профиля у беременных исследуемых групп**

Показатель	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Достоверность
Эстриол	0,21±0,02	0,49±0,06	$p \leq 0,01$
ДГЭА-С	2,06±0,18	1,81±0,19	$p > 0,05$
17 $\alpha$ -ОН-ПГ	3,62±0,37	3,42±0,35	$p > 0,05$
Кортизол	355,99±19,01	269,31±25	$p \leq 0,01$
Инсулин	8,68±0,73	15,96±3,22	$p > 0,05$
К/И-индекс	56,7±12,60	29,8±5,05	$p \leq 0,05$

При оценке средних показателей уровня личностной тревожности (ЛТ), который в основной группе составил  $40,69 \pm 1,27$  балла, а в группе контроля –  $37,91 \pm 1,36$  балла, статистически достоверной разницы в группах исследования установлено не было ( $p > 0,05$ ), но при рассмотрении распределения по уровням отмечено, что в основной группе преобладает высокий уровень ЛТ (51,43%), а в контрольной – средний (56,25%).

Учитывая, что более половины беременных с невынашиванием имеют высокий уровень ЛТ, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей predisposed субъекта к тревоге, данный факт следует рассматривать как фактор риска данной патологии.

В динамике терапии в основной группе отмечается двукратное снижение высокого уровня РТ, а количество женщин с низким уровнем РТ увеличилось в 3,5 раза по отношению к началу терапии.

Средний показатель РТ в основной группе достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снизился с 43,8 до 37,1 балла, тем самым приблизившись к показателям контрольной группы. Статистически достоверной разницы как в уровнях, так и в средних показателях ЛТ в динамике терапии не выявлено.

Изучение преобладания тех или иных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) может стать объективным показателем наличия и степени выраженности стрессовой реакции, так как вегетативная регуляция представляет собой один из самых важных механизмов адаптации к условиям, вызывающим данные реакции. Она регулирует состояние внутренних органов и систем, обеспечивает поддержку стабильности внутренней среды и играет важную роль в создании оптимальных условий для развития беременности и нормального течения родов [28]. Особенностью системной регуляции тонуса ВНС при нормальном течении беременности является в I и вплоть до середины II триместра выраженное преимущество парасимпатического звена, а при патологическом развитии беременности отмечается инверсия регуляторных отношений [29]. С целью оценки состояния симпатического и парасимпатического звеньев ВНС проведена кардиоинтервалография с оценкой показателей: HF% – уровень относительной активности парасимпатического звена ВНС; соотношение VLF/HF и LF/HF – показатели вагосимпатического баланса; ИН (SI) – индекс на-

пряжения, или стресс-индекс; TP – суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем.

Анализируя состояние ВНС у беременных с невынашиванием, результаты которого представлены в табл. 2, установлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) преобладание симпатикотонии, на что указывают низкие показатели TP (1156,4 мс<sup>2</sup>) и HF% (11%), а также повышение индекса напряжения (324,5), отношения LF/HF (3,6) и VLF/HF (4,5).

Отмечено увеличение мощности HF%-компонента с 11% до 28% на фоне проводимой терапии. Также сам показатель суммарной спектральной мощности на фоне проведенного лечения увеличился более чем в два раза – с 1156,4 до 2355,6. Соответственно снизилось соотношение LF/HF и VLF/HF (с 3,6 и 4,5 до 2,2 и 2 соответственно до и после курса терапии) как за счет увеличения HF, так и за счет снижения LF и VLF, что свидетельствует о снижении активности симпатического звена ВНС и увеличении активности парасимпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца. Об этом также свидетельствует значительное снижение SI – с 324,5 единиц до 132,6.

При исследовании гормонального профиля до начала сохраняющей терапии (табл. 3) установлено, что уровень свободного Э<sub>3</sub> в основной группе был в 2,3 раза ниже ( $p \leq 0,01$ ) соответствующего показателя контрольной группы. Учитывая тот факт, что синтез Э<sub>3</sub> в плаценте зависит от предшественников материнского и большей степени плодового происхождения, его снижение у беременных с угрозой абортa свидетельствует о нарушении гомеостаза в системе мать–плацента–плод.

Уровень К и К/И-индекса – у женщин с клиникой угрожающего абортa был статистически достовернее ( $p \leq 0,01$ ) выше соответствующего показателя в группе контроля. При оценке уровня ДГЭА-С и 17 $\alpha$ -ОН-ПГ статистически значимых различий установлено не было.

Исследование гормонального профиля в динамике сохраняющей терапии (табл. 4) позволило установить статистически достоверное снижение ( $p \leq 0,05$ ) уровня К и К/И-индекса, а также рост ( $p \leq 0,01$ ) уровня Э<sub>3</sub> в основной группе. Так как Э<sub>3</sub> является маркером состояния плода, его достоверное увеличение ( $p \leq 0,01$ ) после сохраняющей терапии с использованием препарата Утрожестан® свидетельствует о стабильном состоянии системы мать–плацента–плод.

Динамика гормонального профиля у беременных основной группы

Показатель	До лечения	В динамике	Достоверность
Эстриол	0,21±0,02	0,46±0,09	p≤0,01
ДГЭА-С	2,06±0,18	2,07±0,14	p>0,05
17α-ОН-ПГ	3,62±0,37	3,44±0,29	p>0,05
Кортизол	355,99±19,01	280,74±20,00	p≤0,01
Инсулин	8,68±0,73	13,10±1,67	p≤0,01
К/И-индекс	56,7±12,60	34,4±7,34	p≤0,05

Таблица 5

Основные показатели динамики гормонального профиля у беременных основной группы по сравнению с контрольной группой

Показатель	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=32	Достоверность
Эстриол	0,46±0,09	0,54±0,08	p>0,05
ДГЭА-С	2,07±0,14	2,06±0,23	p>0,05
17α-ОН-ПГ	3,44±0,29	3,50±0,38	p>0,05
Кортизол	280,74±20,00	266±20,07	p>0,05
Инсулин	13,10±1,67	11,03±1,56	p>0,05
К/И-индекс	34,4±7,34	29,9±3,76	p>0,05

Следует отметить, что оценка уровня ДГЭА-С и 17α-ОН-ПГ в динамике терапии угрожающего абортa была статистически недостоверной (p>0,05). Такие данные еще раз подтверждают тот факт, что сохраняющая терапия с включением препарата Утрожестан® не способствует росту метаболитов с андрогенной активностью.

Показатели исследуемых гормонов (табл. 5) в основной группе после проведенного лечения приближались к показателям уровня соответствующих гормонов в группе контроля.

### ВЫВОДЫ

1. Результаты оценки психологического статуса беременных с клиникой угрожающего абортa характеризуются ростом реактивной тревожности, что обусловлено эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию и свидетельствует о психоэмоциональной дезадаптации. Учитывая, что более половины беременных с невынашиванием имеют высокий уровень личностной тревожности, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей предрасположенность субъекта к тревоге, то данный факт следует рассматривать как фактор риска данной патологии.

2. По результатам кардиоинтервалографии у беременных с невынашиванием установлено наличие симпатикотонии на фоне парасимпатической недостаточности, что свидетельствует о нарушении компенсаторно-приспособительных реакций организма и напряжении адаптационных механизмов в условиях стрессовой ситуации, которой является угрожающий аборт.

3. Проведенное исследование позволило установить нарушение гормонального баланса у беременных с невынашиванием, о чем свидетельствует рост уровня К и К/И-индекса, что является реакцией на стресс у данного контингента беременных. Такие же изменения характерны и для системы мать–плацента–плод, что обусловлено снижением уровня Э<sub>3</sub>.

4. Сохраняющая терапия с использованием вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®), в том числе в группе беременных с неблагоприятным прогнозом (наличие ретрохориальной гематомы), оказывает положительное действие на нормализацию психоэмоционального состояния, вегетативного баланса, гормонального профиля, а также характеризуется отсутствием андрогенной активности, что дает основание рекомендовать его для включения в схемы лечения пациенток с невынашиванием.

### Механізми адаптації вагітних з невиношуванням у динаміці зберігальної терапії

**В.О. Потапов, А.В. Жарких, В.Г. Сюсюка, В.О. Плотнік**

**Мета дослідження:** оцінити вплив зберігальної терапії у реалізації адаптаційних механізмів у вагітних з невиношуванням на підставі вивчення психоемоційного стану, вегетативного балансу та гормонального профілю.

**Матеріали та методи.** Обстежені 67 вагітних у терміні гестації 7–14 тиж з одноплідною вагітністю. Основну групу склали 35 жінок із клінікою загрозового абортa, що знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні пологового будинку № 9 м. Запоріжжя та отримували натуральний микронізований ПГ Утрожестан® (Besins Healthcare) вагінально по 200 мг двічі на добу. До контрольної групи увійшли 32 жінки без клінічних проявів загрозового абортa. Критеріями включення були скарги на біль у нижніх відділах живота та мізерні або помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів на тлі маткової вагітності. Критеріями виключення були: гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, порушення менструального циклу, аномалії розвитку статевих органів, звичне невиношування, наявність вад розвитку плода, а також вагітність з рясними кров'янистими виділеннями.

**Результати.** Установлено, що у вагітних із клінікою загрозового абортa має місце зростання реактивної тривожності, яка зумовлена емоційною реакцією на стресову ситуацію і свідчить про психоемоційну дезадаптацію. Ураховуючи, що більше половини вагітних з клінікою невиношування мають високий рівень особистісної тривожності, яка є стійкою індивідуальною характеристикою та відображає схильність суб'єкта до тривоги, даний факт слід розглядати як фактор ризику розвитку цієї патології. Порушення гормонального балансу у вагітних з невиношуванням, характеризується зростанням рівня кортизолу і кортизон-інсулінового індексу, що є реакцією на стрес у даного контингенту вагітних. Такі ж зміни характерні і для системи мати–плацента–плід, які обумовлені зниженням рівня естріолу.

**Заключення.** Зберігальна терапія з використанням вагінального микронізованого прогестерону (Утрожестан®), у тому числі у групі вагітних з несприятливим прогнозом (наявність ретрохориальної гематоми), має позитивний вплив на нормалізацію психоемоційного стану, вегетативного балансу, гормонального профілю, а також характеризується відсутністю андрогенної активності, що дає підставу рекомендувати Утрожестан® для включення в схеми лікування невиношування.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, вегетативна регуляція, рівень тривожності, гормональний профіль, стрес, адаптація, лікування, Утрожестан®.

**Mechanisms of adaptation of the pregnant women with miscarriage in the dynamics of the saving therapy**  
**V. O. Potapov, A. V. Zharkih, V. G. Susjuka, V. O. Plotnik**

**The aim of the study:** to evaluate the impact of the saving therapy in the implementation of adaptive mechanisms in pregnant women with recurrent pregnancy loss based on the study of the psycho-emotional state, autonomic balance and hormonal profile.

**Materials and methods.** There were surveyed 67 pregnant women at the gestational age of 7-14 weeks with singleton pregnancy. The main group consisted of 35 women with threatening abortion clinic who were treated in the gynecological Department of the hospital № 9 Zaporozhye city and received natural micronized PG Utrozhestan® (Besins Healthcare) vaginally 200 mg twice a day. The control group consisted of 32 women without clinical manifestations of threatened abortion. The inclusion criteria were complaints of pain in lower abdomen and poor or moderate bleeding from the genital tract on the background of intrauterine pregnancy. Exclusion criteria were: hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome, menstrual irregularities, anomalies development of genital organs, habitual miscarriage, presence of fetal malformations and pregnancy with a copious bloody discharge.

**Results.** Found that in pregnant women with threatening abortion clinic there is an increase of reactive anxiety, which is caused by an emotional reaction to a stressful situation and evidence of psycho-emotional maladjustment. Given that more than half of pregnant women with the clinic of miscarriage have a high level of personal anxiety, which is stable individual characteristics and reflects the predisposition of a subject to anxiety, this fact should be considered as a risk factor for this disease. Violations of the hormonal balance in pregnant women with recurrent pregnancy loss, characterized by increasing levels of cortisol and cortisone-insulin index, which is a stress response in this population of pregnant women. Similar changes are characteristic for the system mother-placenta-fetus that are caused by the decreased levels of estriol.

**Conclusion.** Saving therapy using vaginal micronized progesterone (Utrozhestan®), including in the group of pregnant women with a poor prognosis (the presence of retrochorial hematoma), has a positive impact on the normalization of psycho-emotional state, autonomic balance, hormonal profile, and is also characterized by a lack of androgenic activity, which gives grounds to recommend cough medicine® for inclusion in the scheme of treatment of miscarriage.

**Key words:** surrogacy pregnancy, autonomic regulation, level of anxiety, the hormonal profile, stress, adaptation, treatment, Utrozhestan®.

**Сведения об авторах**

**Потапов Валентин Александрович** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 23-22-65. E-mail: ppotapov@i.ua

**Жарких Анатолий Васильевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26

**Сюсюка Владимир Григорьевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26; тел.: (099) 098-85-55. E-mail: svg.zp@i.ua

**Плотник Владимир Александрович** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Писарева С.П. Невиношування вагітності / С.П. Писарева, І.І. Воробійова // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 1. – С. 6–11.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Трида-Х, 2005. – 304 с.
3. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / Жук С.И., Калинка Я., Сидельникова В.М. // ЗдоровьеУкраины. – 2007. – № 5/1. – С. 3–5.
4. Венцівський Б.М. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматотипологічного та психологічного статусу вагітної / Венцівський Б.М., Костюк А.Л., Белов О.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 70–73.
5. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
6. Подольский В.В. Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми / В.В. Подольский, С.П. Писарева, І.І. Воробійова // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (38). – С. 97–102.
7. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. – № 3 (5). – 2006. – С. 2–9.
8. Згуровский В.М., Никонов В.В. Стрессорная реакция. Взгляд на проблему // Врачебная практика. – 2003. – № 5. – С. 4–8.
9. Кръжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – М.: Медицина, 2002. – № 3. – С. 2–19.
10. Эльжорукаева Ж.А. Взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами в патогенезе невынашивания беременности / Ж.А. Эльжорукаева, В.А. Линде // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – Ч. 1 (58).
11. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 534 с.
12. Häggström M, Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis // Wikiversity Journal of Medicine 1 (1). DOI:10.15347 / wjm / 2014.005. ISSN 20018762. – Self-made using bkchem and inkscape.
13. Подтетелев Л.Д., Братчионова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течении беременности. – М., 2000. – С. 222.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М.: Медицина, 1986. – 176 с.
15. Friedler S., Raziel A., Schachter M. et al. Luteal support with micronized progesterone following in vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. Hum Reprod 1999; 14: 1944–1948.
16. Smitz J., Devroey P., Faguer B. et al. (1992a) A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum. Reprod., 7, 168–175.
17. Priel G., Diedrich K, van der Ven H.H., Luckhaus J. and Krebs D. The effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomised controlled trial. Hum. Reprod., 1992; 7 (suppl. 1): 1–5.
18. Van der Pahlen B., Lindman R., Sarkola T. et al. Aggressive behaviour 2002; 28: 273–280.
19. Bitn D., Shiekh M., McLeod M. J Neuroendocrinol 1995; 7: 171–177.
20. Lancet M., Faulhaber J., Schiffelholz T. et al. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1213–1218.
21. Perusquia M., Hernandez R., Jasso-Kamel J., Rodriguez-Rabago M. Med Sci Res 1997; 25: 585–587.
22. Perusquia M., Kubli-Garflas C. Prostaglandins 1992; 43: 445–455.
23. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone. Obstet. Gynecol. 1997; 90 (3): 396–401.
24. Simon A., Robinson D.E., Andrews C.M. The absorption of oral micronised progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. Fertil. Steril. 1993; 60:26–33.
25. Arafat E.S., Hargrove J.T., Maxson W.S., et al. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized P4 may be mediated through its metabolites. Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 159: 1203–1209.
26. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», Наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
27. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности / С.В. Хлыбова и др. // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 5. – С. 97–105.
28. Клещеногов С.А. Прогнозирование осложненной беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери / С.А. Клещеногов, А.Н. Флейшман // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 52–59.

Статья поступила в редакцию 13.06.2016



# один прогестерон на всю беременность

**Единственный прогестерон  
с полным спектром зарегистри-  
рованных показаний для подготовки  
и сохранения беременности  
на ранних и поздних сроках**

- **Снижение способности к оплодотворению при первичном и вторичном бесплодии при НЛФ**
- **Профилактика привычного выкидыша или угрозы выкидыша на фоне лютеиновой недостаточности**
- **Угроза преждевременных родов**
- **Профилактика преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки или наличием преждевременных спонтанных родов в анамнезе**



Приказ МОЗ Украины от 11.01.2016

UA/2651/01/01 от 23.09.2013  
UA/2651/01/02 от 23.09.2013



- **доступный в дозировке 100 и 200 мг**
- **для вагинального и перорального применения¹**

УТРОЖЕСТАН. Форма выпуска та склад: Капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. 1 капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при лютеїновій недостатності; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотеча в середині циклу, головний біль.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата.

² IMS data 2015.