



Создан для успешной беременности



- ✓ Чистое прогестагенное действие
- ✓ Высокая эффективность в низких дозах
- ✓ Безопасен для матери и плода во время беременности



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова

Москва

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований, проблема невынашивания беременности остается актуальной до настоящего времени. Приблизительно 10–15% всех первых беременностей терпит неудачу, при этом большинство прерываний происходит в I триместре по типу неразвивающейся беременности. Известно, что 2–5% репродуктивных пар имеют повторяющиеся потери беременности, обычно 3 или большее количество выкидышей до 20 недель.

Установлено, что риск самопроизвольного прерывания беременности уменьшается с увеличением срока гестации с 25% на 5–6 неделях до 2% после 14 недель беременности.

Согласно литературным данным, количество потерь в ранней беременности уменьшается последовательно с гестационным возрастом и значительно снижается к концу эмбрионального периода (70 дней от начала последней менструации). Этот образец ранней потери беременности предполагает период эмбриональной потери, отличной от фетальной потери. В первые недели беременности самопроизвольному прерыванию беременности, как правило, предшествует гибель эмбриона или плода. По мнению В.М. Сидельниковой (2002 г.), причины гибели эмбриона/плода идентичны при спорадических и при привычных выкидышах, но, в отличие от случайного прерывания беременности, в основе привычного невынашивания лежит нарушение функции репродуктивной системы.

Эндокринные причины занимают второе место среди причин раннего невынашивания после генетических аномалий и составляют, по литературным данным, до 30–40%. Чаще всего это гормональные нарушения у матери при выраженной гипопункции яичников и гиперандрогении надпочечникового генеза. Гипо- и гиперфункция щитовидной железы, гиперпролактинемия также способствуют недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, а также могут оказывать свое патологическое воздействие

на выработку гонадотропных гормонов (СПКЯ, гиперсекреция ЛГ), состояние эндометрия, функцию желтого тела.

Во время беременности синтез прогестерона (P) и эстрадиола (E2) осуществляется желтым телом, активность которого определяется хорионическим гонадотропином (ХГ). Важнейшая роль ХГ заключается в поддержании функциональной активности желтого тела с 14 дня после оплодотворения, что обеспечивает прогрессирование беременности.

Чем активнее эмбрион синтезирует хорионический гонадотропин, тем больше у него шансов на выживание.

Продолжительность беременности (срок гестации) принято исчислять от первого дня последней нормальной менструации. В настоящее время продукт зачатия с момента оплодотворения до 10 недель беременности (8 недель после оплодотворения) называется **эмбрионом**, КТР к этому времени составляет 3,5–4 см. После 10–12 недель гестации и до рождения продукт зачатия называется **плодом**. Фетальный период характеризуется ростом и развитием структур плода, сформированных в эмбриональном периоде. Установлено, что при нормальной беременности роды обычно происходят через 40 недель после этой даты.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Зачатие обычно происходит в первые сутки после овуляции. Оплодотворение зрелой яйцеклетки единственным сперматозоидом происходит в фаллопиевой трубе через 6–24 часа после овуляции. Оплодотворение инициирует завершение мейоза II вторичным ооцитом. Женский и мужской пронуклеусы с гаплоидным набором хромосом (23X и 23Y) сливаются и формируют зиготу, содержащую диплоидный набор хромосом (46XX или 46XY). Пол зародыша определяется набором хромосом сперматозоида. В результате митотического деления зиготы (сегментации или дробления) образуются дочерние клетки, называемые бластомерами. После первого деления образуется 2 бластомера (2-х клеточная стадия, последовательно сменяющаяся 4-й и 8-й клеточной стадиями). Во время этих делений эмбрион находится в маточной трубе. В процессе деления бластомеры образуют плотное скопление клеток – морулу. Морула попадает в полость матки приблизительно через 3–4 дня после оплодотворения. Следующей стадией развития эмбриона является **бластоциста**. Компактное скопление клеток в области одного из полюсов бластоцисты называется **эмбриобластом**. Из наружного – **трофобластом** формируются в последующем трофобласт и плацента. Имплантация обычно происходит в верхней части матки, причем чаще всего на задней ее стенке. Перед имплантацией клетки zona pellucida исчезают и бластоциста прикрепляется к эндометрию, таким образом происходит нидация. В дальнейшем бластоциста погружается в эндометрий полностью, имплантация завершается обычно на 24–25 день цикла (10–11 день после оплодотворения).

Эндометрий состоит из железистого эпителия, стромы и лимфомиелоидных клеток. Для поддержания нормальной бе-

ременности эндометрий должен дифференцироваться в децидуальную оболочку. У человека эндометрий превращается в децидуальную оболочку под действием гормонов, лимфоидных и трофобластных клеток.

Стероидные гормоны играют ключевую роль при беременности и представляют собой жирорастворимые соединения. Они способны проходить через цитоплазматическую мембрану клетки мишени, а в цитоплазме связываются со специфическими (андрогеновыми, эстрогеновыми, прогестероновыми) рецепторами. Гормон-рецепторный комплекс транспортируется в ядро, где связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторных участках специфических генов. Участок ДНК генамишени, связывающийся с рецептором, названный элементом гормонального ответа, идентичен для всех стероидных гормонов. В результате связывания стероид-рецепторного комплекса с ДНК активируются метаболические процессы в ядре, происходит интенсификация синтеза белка, и, как следствие, активация роста и дифференцировки клеток.

Важным гормоном беременности является прогестерон. Уровень прогестерона в периферической крови значительно возрастает на протяжении всей беременности с 25 нг/мл (80 нмоль/л) на 5 неделе беременности до 130–150 нг/мл (450–500 нмоль/л) к моменту родов. На пике активности желтого тела в овуляторном менструальном цикле уровни прогестерона значительно ниже и составляют около 10–15 нг/мл (30–50 нмоль/л).

Важнейший орган-мишень прогестерона – матка, где эффекты прогестерона направлены на поддержание децидуальной оболочки, а также прогестерон выступает

в качестве мощного релаксанта гладкомышечных элементов миометрия, кровеносных сосудов и других органов, обеспечивая их адаптацию к беременности.

Хирургическое удаление желтого тела без адекватной гормональной заместительной терапии препаратами прогестерона или назначение антагонистов прогестерона (мифепристона) до 9–10 недель беременности приводит к прерыванию беременности.

В период подготовки и во время беременности стероидные гормоны оказывают различное воздействие на эндометрий и формирование плаценты. На протяжении овуляторного менструального цикла эстрадиол и прогестерон изменяют структуру и функцию эндометриальных клеток, действуя на РНК и синтез белка в них. Эти эффекты опосредованы через высокоаффинные рецепторы, проявляющие циклическую изменчивость. Снижение количества и нарушение синтеза рецепторов к стероидным гормонам может приводить к десинхронизации развития эндометрия, нарушению нормального течения беременности. Эстрогены и ХГ стимулируют появление рецепторов к прогестерону.

Прогестерон и, вероятно, андрогены блокируют синтез эстрогеновых рецепторов в матке, снижая при этом чувствительность к эстрадиолу. Снижение чувствительности органов-мишеней к соответствующим гормонам может осуществляться также путем временного блокирования рецепторных систем малоактивными метаболитами природных гормонов. Уровень активных стероидов внутри клеток определяется не только количеством рецепторов, но и появлением в эндометрии различных ферментов, метаболизирующих природные гормоны. Во время пролиферативной фазы эндометриальная арома-

таза превращает тестостерон и андростендион в эстрогены. Во время секреторной фазы активность эндометриальной ароматазы значительно снижается, под действием 20α -гидроксистероиддегидрогеназы (20α -ГСД), 20α -дигидропрогестерон превращается в прогестерон, а 17β -гидроксистероиддегидрогеназа и эстрогенсульфотрансфераза переводят эстрадиол в эстрон, а эстрон в неактивный эстронасульфат.

Таким образом эндометрий в течение секреторной фазы «защищается» от избыточного воздействия эстрадиола. 20α -ГСД вносит вклад во внутриклеточное действие прогестерона, а 17β -гидроксистероиддегидрогеназа приводит к снижению биологического действия эстрадиола внутри клетки. В конечном счете состояние эндометрия контролируется посредством изменения уровня циркулирующего эстрадиола и прогестерона, внутриклеточных рецепторов и активности ферментов.

У 85% женщин с привычным невынашиванием беременности обнаруживается неполноценная лютеиновая фаза. В 1949 г. Georgeanna J. первым описал недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Неадекватное секреторное преобразование эндометрия, которое является следствием несовершенного производства прогестерона, оказывается вовлеченным в патогенез бесплодия и повторяющейся потери беременности.

По данным различных авторов, НЛФ выявляется у 3–20% пациенток с бесплодием и у 5–60% пациенток с повторяющейся потерей беременности. Кроме того, известно, что 6–10% фертильных женщин имеют неадекватную лютеиновую фазу, которая подтверждает потребность в лучшем понимании нормальных изменений в менструальном цикле и в изменениях, которые могли быть патологическими.

Клинически гипофункция яичников характеризуется неполноценной функциональной активностью желтого тела, а также чередованием овуляторных и ановуляторных циклов, что морфологически выражается в неполной перестройке эндометрия: недоразвитии маточных желез, стромы, сосудов, а также дефиците гликогена и других веществ, необходимых для имплантации бластоцисты и дальнейшего ее развития.

Эстрогены и прогестерон играют важные роли в модуляции выброса ЛГ, эстрогены более существенны в раннем фолликулярном развитии и, в конечном счете, овуляции. Эстрогены, а именно эстрадиол, в норме ингибируют секрецию ЛГ. Однако когда эстрогены достигают некоторого уровня, срабатывает механизм положительной обратной связи с передней долей гипофиза, который приводит к повышению уровня ЛГ. Этот переход от подавления к стимуляции секреции ЛГ имеет место в середине фолликулярной стадии и зависит от абсолютного уровня и продолжительности повышения эстрадиола сыворотки крови. Уровень эстрадиола при этом должен составлять более 200 пг/мл на протяжении не менее чем 50 часов. Это обычно происходит, когда доминантный фолликул трансформируется в преовуляторный и достигает диаметра более 15 мм.

Гипозстрогения на этапе секреции доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ и снижению уровня эстрогенов, замедленным темпам развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, дегенерации ооцита.

В таких случаях стимуляция фолликулогенеза даст лучший эффект, чем только

постовуляторное назначение прогестерона (Speroff L., Gloss R.H. и соавт., 1994).

Следует подчеркнуть, что, согласно полученным данным (Фанченко Н.Д. с соавт., 1986), процесс овуляции в индивидуальных циклах протекает при значительно различающихся уровнях секреции гормонов. Так, значения пиков циклической секреции гормонов как ЛГ, так и ФСГ различались в отдельных наблюдениях почти в 5 раз, а их отношения колебались от 0,8 до 3,4. Значения преовуляторного пика секреции эстрадиола колебались от 900 до 2000 пмоль/л. Содержание эстрадиола и прогестерона в плазме крови в период расцвета желтого тела различалось в 7 и 5 раз соответственно, а соотношение прогестерон/эстрадиол колебалось в этот период от 34,5 до 170,3.

Другим механизмом эндокринопатий являются нарушения образования и функции желтого тела, которые реализуются посредством дефицита прогестерона и слабой децидуализации стромы эндометрия. В специальном исследовании с проведением параллельной пункции желтого тела было установлено, что при полноценной функции гранулезных лютеоцитов в эндометрии преобладают крупные децидуальные клетки, уровень прогестерона при этом составляет $67,3 \pm 12,6$ нмоль/л (срок гестации 7–9 недель). В группе женщин с НЛФ объем гранулезных лютеоцитов был значительно меньше, уровень прогестерона составлял $48,9 \pm 6,8$ нмоль/л, что сопровождалось выраженным отставанием децидуализации в соскобах эндометрия после раннего выкидыша. Это подтверждало наличие достоверных корреляционных связей между объемом гранулезных лютеоцитов, количеством высококодифференцированных децидуальных клеток и уровнем прогестерона в плазме крови. При изучении плаценты таких женщин об-

наружено неравномерное распределение или полное отсутствие синцитиотрофобласта в мелких гипоплазированных ворсинах. Если количество измененных ворсин менее 5–15%, то беременность может развиваться без выраженных отклонений, если от 16 до 18% – имеет место угроза прерывания беременности, но можно рассчитывать на положительный эффект терапии. При обнаружении 30% патологических ворсин беременность не удастся сохранить даже при проведении медикаментозной терапии.

Таким образом, надежным патоморфологическим маркером гипофункции желтого тела является неполноценная децидуальная перестройка эндометрия, а также патология синцитиотрофобласта в составе эпителия ворсин и выраженная инфильтрация стромы эндометрия иммунокомпетентными клетками (лимфоциты и макрофаги), что, возможно, обусловлено снижением уровня стероидных гормонов, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Диагностика НЛФ производится с помощью лабораторных гормональных исследований, биопсии эндометрия, графика базальной температуры и УЗИ-исследования.

По некоторым данным толщина эндометрия коррелирует с уровнем прогестерона сыворотки. Уровень прогестерона более 15 нг/мл обычно соответствует толщине эндометрия 11,8 мм. Напротив, пациентки с уровнем прогестерона менее 15 нг/мл имеют среднюю толщину эндометрия около 8,3 мм.

В настоящее время появились новые данные о влиянии иммунных факторов и факторов гемостаза на процесс имплантации и поддержание беременности. Важным моментом является то, что процес-

сы, обеспечивающие иммунологическую толерантность организма матери к прикрепляющемуся эмбриону, имеют связь со стероидными гормонами.

Клетки СД 56+ (NK-клетки, натуральные киллеры) заселяют эндометрий после менструации, мигрируя из сосудов. Натуральные киллеры концентрируются именно в том месте, где происходит инвазия. Клетки трофобласта устойчивы к лизису цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками (естественными киллерами). Однако известно, что на поверхности NK-клеток находятся так называемые киллер-активирующие и киллер-ингибирующие рецепторы.

При нормальном содержании эндогенного (материнского) прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов II типа (Th II). Т-хелперы II типа продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10). Регуляторное действие ИЛ-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). В экспериментах на мышах показано, что урокиназный активатор плазминогена играет важную роль в процессах инвазии трофобласта и перестройки эпителия матки, а также в поддержании равновесия между фибриногеном и фибринолизом в децидуальной ткани. Таким образом, прогестерон посредством Th-II и ИЛ-3 влияет также на локальные механизмы гемостаза в эндометрии. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) стимулирует защиту эндометрия от отторжения эмбри-

она. Также PIBF стимулирует выработку асимметричных (нецитотоксических антител). Нужно отметить, что прогестерониндуцированный блокирующий фактор продуцирует Т-супрессоры (СД8) при взаимодействии прогестерона с рецепторами; количественный пик СД-8 происходит, как правило, к моменту имплантации.

При низком содержании прогестерона вырабатывается мало прогестерониндуцированного блокирующего фактора и происходит активация натуральных киллеров. Клетки трофобласта не резистентны к лизису активированными NK-клетками или LAK-клетками (lymphocyte activated killer). Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы 1 типа (Th-I), которые продуцируют провоспалительные цитокины: ФНО α , ИЛ-1, 2, 6, 12, 18. Т-хелперы 1 типа способны активировать прямую протромбиназу, что способствует тромбозу сосудов плаценты.

Провоспалительные цитокины могут действовать в трех направлениях:

- обладают прямым действием на трофобласт;
- активируют NK-клетки;
- активируют систему гемостаза.

Персистенция вирусной инфекции при хроническом вирусном эндометрите, аутоиммунный синдром способствуют повышению Т-хелперов 1 типа и провоспалительных цитокинов в эндометрии. У пациенток с самопроизвольными абортными, связанными с иммунными нарушениями, Th-I зависимые реакции преобладают над ThII зависимыми. Было показано, что у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, периферические NK-клетки участвуют в цитотоксических реакциях на трофобластные клетки собственных зародышей женщины. Целый ряд цитокинов подавляет активацию NK-клеток и их превращение в LAK-клетки

и предотвращает аборт у мышей. Этими цитокинами являются интерлейкин-3 (ИЛ-3), фактор, стимулирующий колонии – образование гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF), фактор трансформации роста бета 2 (TGF-бета-2) и белок с молекулярной массой 34 кДа, вырабатываемые клетками CD8+, имеющими рецепторы к прогестерону.

Важное значение эти факторы приобретают в циклах стимуляции овуляции, когда избыточное количество эстрогенов может оказать неблагоприятное воздействие на имплантацию. Gidley-Baird и соавт. (1986) обнаружили повышение эстрадиола и, следовательно, более низкие значения соотношения P/E2 в ранней части лютеиновой фазы (2–8 дни после забора ооцитов) у женщин, которым не удалось зачать. Группа женщин, у которых наступила беременность, характеризовалась более высоким уровнем E2 в течение поздней лютеиновой фазы (10–12 день). Это наблюдение можно объяснить активностью раннего трофобласта. Негативный эффект повышенного уровня E2 на имплантацию эмбриона после ЭКО и ПЭ описывался также Forman (1988).

Недостаточность лютеиновой фазы ранее считали наиболее частой причиной невынашивания беременности и для сохранения беременности использовали препараты прогестерона. К сожалению, даже с адекватной поддержкой прогестероном лютеиновой фазы бесплодие и невынашивание беременности остается проблемой для большого процента пациенток с НЛФ.

Гормональные изменения во время беременности обеспечивают физиологическое течение всего гестационного процесса. Гормоны способствуют развитию разнообразных адаптационных реакций,

наружено неравномерное распределение или полное отсутствие синцитиотрофобласта в мелких гипоплазированных ворсинах. Если количество измененных ворсин менее 5–15%, то беременность может развиваться без выраженных отклонений, если от 16 до 18% – имеет место угроза прерывания беременности, но можно рассчитывать на положительный эффект терапии. При обнаружении 30% патологических ворсин беременность не удастся сохранить даже при проведении медикаментозной терапии.

Таким образом, надежным патоморфологическим маркером гипофункции желтого тела является неполноценная децидуальная перестройка эндометрия, а также патология синцитиотрофобласта в составе эпителия ворсин и выраженная инфильтрация стромы эндометрия иммунокомпетентными клетками (лимфоциты и макрофаги), что, возможно, обусловлено снижением уровня стероидных гормонов, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Диагностика НЛФ производится с помощью лабораторных гормональных исследований, биопсии эндометрия, графика базальной температуры и УЗИ исследования.

По некоторым данным толщина эндометрия коррелирует с уровнем прогестерона сыворотки. Уровень прогестерона более 15 нг/мл обычно соответствует толщине эндометрия 11,8 мм. Напротив, пациентки с уровнем прогестерона менее 15 нг/мл имеют среднюю толщину эндометрия около 8,3 мм.

В настоящее время появились новые данные о влиянии иммунных факторов и факторов гемостаза на процесс имплантации и поддержание беременности. Важным моментом является то, что процес-

сы, обеспечивающие иммунологическую толерантность организма матери к прикрепляющемуся эмбриону, имеют связь со стероидными гормонами.

Клетки СД 56+ (NK-клетки, натуральные киллеры) заселяют эндометрий после менструации, мигрируя из сосудов. Натуральные киллеры концентрируются именно в том месте, где происходит инвазия. Клетки трофобласта устойчивы к лизису цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками (естественными киллерами). Однако известно, что на поверхности NK-клеток находятся так называемые киллер-активирующие и киллер-ингибирующие рецепторы.

При нормальном содержании эндогенного (материнского) прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов II типа (Th II). Т-хелперы II типа продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10). Регуляторное действие ИЛ-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). В экспериментах на мышах показано, что урокиназный активатор плазминогена играет важную роль в процессах инвазии трофобласта и перестройки эпителия матки, а также в поддержании равновесия между фибриногеном и фибринолизом в децидуальной ткани. Таким образом, прогестерон посредством Th-II и ИЛ-3 влияет также на локальные механизмы гемостаза в эндометрии. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) стимулирует защиту эндометрия от отторжения эмбри-

она. Также PIBF стимулирует выработку асимметричных (нецитотоксических антител). Нужно отметить, что прогестерониндуцированный блокирующий фактор продуцирует Т-супрессоры (СД8) при взаимодействии прогестерона с рецепторами; количественный пик СД-8 происходит, как правило, к моменту имплантации.

При низком содержании прогестерона вырабатывается мало прогестерониндуцированного блокирующего фактора и происходит активация натуральных киллеров. Клетки трофобласта не резистентны к лизису активированными NK-клетками или LAK-клетками (lymphocyte activated killer). Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы 1 типа (Th-I), которые продуцируют провоспалительные цитокины: ФНО α , ИЛ-1, 2, 6, 12, 18. Т-хелперы 1 типа способны активировать прямую протромбиназу, что способствует тромбозу сосудов плаценты.

Провоспалительные цитокины могут действовать в трех направлениях:

- обладают прямым действием на трофобласт;
- активируют NK-клетки;
- активируют систему гемостаза.

Персистенция вирусной инфекции при хроническом вирусном эндометрите, аутоиммунный синдром способствуют повышению Т-хелперов 1 типа и провоспалительных цитокинов в эндометрии. У пациенток с самопроизвольными абортными, связанными с иммунными нарушениями, Th-I зависимые реакции преобладают над ThII зависимыми. Было показано, что у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, периферические NK-клетки участвуют в цитотоксических реакциях на трофобластные клетки собственных зародышей женщины. Цельный ряд цитокинов подавляет активацию NK-клеток и их превращение в LAK-клетки

и предотвращает аборт у мышей. Этими цитокинами являются интерлейкин-3 (ИЛ-3), фактор, стимулирующий колонии – образование гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF), фактор трансформации роста бета 2 (TGF-бета-2) и белок с молекулярной массой 34 $^{\circ}$ кДа, вырабатываемые клетками CD8+, имеющими рецепторы к прогестерону.

Важное значение эти факторы приобретают в циклах стимуляции овуляции, когда избыточное количество эстрогенов может оказать неблагоприятное воздействие на имплантацию. Gidley-Baird и соавт. (1986) обнаружили повышение эстрадиола и, следовательно, более низкие значения соотношения P/E2 в ранней фазе лютеиновой фазы (2–8 дни после забора ооцитов) у женщин, которым не удалось зачать. Группа женщин, у которых наступила беременность, характеризовалась более высоким уровнем E2 в течение поздней лютеиновой фазы (10–12 день). Это наблюдение можно объяснить активностью раннего трофобласта. Негативный эффект повышенного уровня E2 на имплантацию эмбриона после ЭКО и ПЭ описывался также Forman (1988).

Недостаточность лютеиновой фазы ранее считали наиболее частой причиной невынашивания беременности и для сохранения беременности использовали препараты прогестерона. К сожалению, даже с адекватной поддержкой прогестероном лютеиновой фазы бесплодие и невынашивание беременности остается проблемой для большого процента пациенток с НЛФ.

Гормональные изменения во время беременности обеспечивают физиологическое течение всего гестационного процесса. Гормоны способствуют развитию разнообразных адаптационных реакций,

необходимых для нормального развития и роста плода, а также для благополучного завершения беременности.

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о показателях стероидных гормонов на разных сроках беременности, а также показания к назначению прогестагенов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение гормональных параметров нормальной беременности пациенток с невынашиванием беременности в первом триместре с целью определения показаний для проведения адекватной гормональной коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 100 пациенток, страдающих невынашиванием с момента установления беременности. В исследование были включены беременные репродуктивного периода в возрасте от 21 до 37 (средний возраст $29 \pm 3,3$ лет), поступившие в ранние сроки беременности. Группу контроля составили 20 беременных (средний возраст $21,46 \pm 1,71$ лет) с нормальным течением беременности при отсутствии клинических признаков угрозы прерывания беременности. Исследования проводились на базе гинекологического отделения ГКБ № 67 г. Москвы и МЖЦ г. Москвы с 2000 по 2004 год.

Все пациентки были чрезвычайно заинтересованы в сохранении беременности и имели настойчивое желание иметь ребенка.

Все беременные имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: привычное невынашивание беременности, бесплодие, нарушения менструального цикла, а также клинические

признаки угрозы прерывания беременности: боли в нижних отделах живота, кровяные выделения из половых путей.

Гормональные исследования проводились в динамическом режиме на 5–6, 7–8 и 9–10 неделе беременности с УЗ-мониторингом за развитием эмбриона и плода. Взятие периферической крови производилось с 8–10 часов утра. Определялись количественные показатели: уровни прогестерона (P), эстрадиола (E2), тестостерона (T) и уровень β -хорионического гонадотропина (ХГ), а также качественные показатели соотношения P/E2 и T/E2. Проводилось исследование системы гемостаза по разработанному на кафедре алгоритму ведения беременности (проф. А.Д. Мацария).

В зависимости от полученных значений показателей гормонов крови все пациентки были распределены на 3 клинические группы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ:

IA группа (n=25) – пациентки (средний возраст $25,58 \pm 3,64$ лет) с абсолютным снижением прогестерона.

IB группа (n=10) – пациентки (средний возраст $29,5 \pm 5,3$ лет) с относительным снижением уровня прогестерона.

II группа (n=10) – пациентки (средний возраст $33,1 \pm 3,25$ лет) с абсолютным снижением уровня эстрадиола.

IIIA группа (n=20) – пациентки (средний возраст $28,4 \pm 5,93$ лет) с повышенным уровнем тестостерона и сниженным уровнем эстрадиола.

IIIB группа (n=35) – пациентки (средний возраст $24,43 \pm 3,67$ лет) с повышенным уровнем тестостерона и нормальным или повышенным уровнем эстрадиола.

ПРОГЕСТЕРОН

Достоверно известно, что до 10–12 недель беременности концентрация прогестерона (P) в крови существенно не изменяется и составляет у здоровых женщин около 20–25 нг/мл (60–80 нмоль/л). В дальнейшем отмечается отчетливое повышение уровня P к 15-й неделе и после 30-й недели беременности (рис. 1). В конце беременности концентрация P в периферической крови примерно в 8–10 раз превышает показатели первого триместра беременности 180–200 нг/мл (550–580 нмоль/л).

Стабильный уровень P в первые недели гестации свидетельствует о том, что в первом триместре беременности основным источником продукции P является желтое тело, а участие трофобласта незначительно. Заметное повышение уровня P с началом фетального периода свидетельствует о более активном включении плаценты в процесс биосинтеза P. Принято считать, что определение P как показателя активности желтого тела беременности имеет диагностическое значение до 10–12 недель беременности.

Эндогенный материнский прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина, снижения синтеза простагландинов. Эндогенный прогестерон ингибирует опосредованную через T-лимфоциты реакцию отторжения эмбриона. Рецепторы к прогестерону имеются на всех клетках стромы эндометрия: фибробластах, лимфоцитах. Таким образом, прогестерон непосредственно влияет на дифференциацию эндометрия в децидуальную ткань. Кроме того, прогестерон стимулирует выработку факторов роста, цитокинов и т.д.

Таким образом, наиболее важным стероидом на протяжении всего периода подготовки к беременности и сохранения самой беременности является прогестерон, значение которого определяется не только количественными параметрами, но и соотношениями с другими половыми стероидами.

Абсолютная гипопрогестеронемия

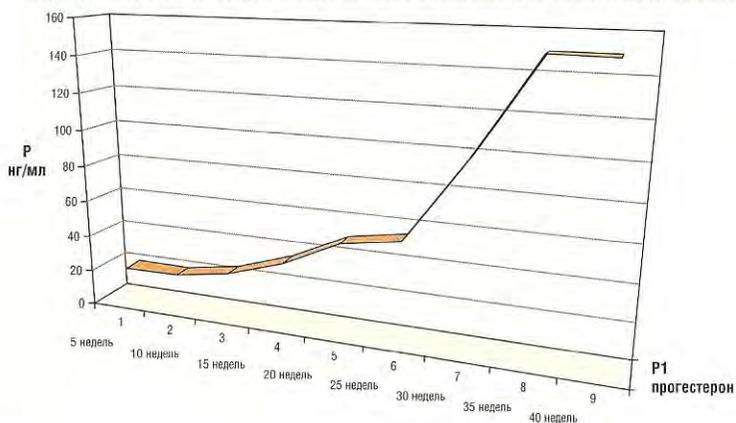
IA группа – беременные имели абсолютное снижение уровня P по сравнению с группой контроля ($47,84 \pm 14,09$ и $79,43 \pm 6,25$ нмоль/л). Значения E2 и T значимо не отличались от группы контроля (табл. 1). Соотношение P/E2 было снижено по сравнению с контрольной группой ($26,37 \pm 4,54$ и $39,88 \pm 3,34$). Надо также отметить сниженный уровень ХГ ($46062 \pm 13009,57$ МЕД/мл) у данной группы беременных по сравнению с группой контроля ($59970 \pm 12625,36$ МЕД/мл).

По нашим данным, в группе пациенток с пониженным уровнем P имеется высокая частота первичного бесплодия (44%), что позволяет отнести их к группе повышенного риска по невынашиванию и различным осложнениям беременности.

Все пациентки этой группы получали Дюфастон® 2 раза в день по 10 мг. К 10 неделям беременности (табл. 3) уровень P составил в этой группе $81,83 \pm 24,95$ нмоль/л и значимо не отличался от группы контроля ($89,32 \pm 11,7$ нмоль/л). Произошла также нормализация уровня ХГ ($152\,432,86 \pm 29\,229,66$ МЕД/мл и $137\,400 \pm 41\,000$ МЕД/мл) в группе контроля.

При обследовании системы гемостаза на протяжении беременности не было обнаружено выраженных изменений. Все беременности завершились срочными родами. Таким образом, терапия Дюфастоном

Рисунок 1. Показатели прогестерона при нормальном течении беременности



у данной группы пациенток позволяет пролонгировать беременность и добиться ее благополучного завершения.

При оценке показателей стероидных гормонов следует проводить оценку соотношения между P и E2. Так, при нормальном течении беременности, ввиду значительного повышения концентрации эстрогенов с увеличением срока беременности (2313 до 7640 пмоль/л в сроке 9–10 недель), соотношение P/E2 снижается с 40,4 до 13,6, в то время как у пациенток с НБ этот показатель меняется от 66,9 у пациенток с гипозестрогенной формой до 10,6 у пациенток с гиперандрогенной формой, что определяет целесообразность назначения Дюфастона на протяжении периода с 5–6 до 15–20 недель беременности. Адекватный подбор дозы и продолжительности назначения Дюфастона позволяет не только пролонгировать беременность, но и купировать симптомы угрозы прерывания беременности.

Относительная гипопрогестеронемия

1Б группа – пациентки с относительным снижением уровня P по сравне-

нию с группой контроля, который составил $110,55 \pm 24,42$ нмоль/л и значимо превышал уровень P в контрольной группе ($79,43 \pm 6,25$ нмоль/л). Уровень E2 составил $3876 \pm 343,99$ пмоль/л и также значимо превышал уровень эстрадиола в группе контроля ($2404,13 \pm 269,12$ пмоль/л). Соотношение P/E2 в этой группе составило $29,49 \pm 4,48$, что было значительно ниже, чем у пациенток в контрольной группе ($39,88 \pm 3,34$). Уровень T не отличался от группы контроля.

Считается, что в отличие от прогестерона эстрогены влияют на имплантацию опосредованно. Эстрадиол выступает в качестве пермиссивного агента, тогда как прямое действие оказывают регулируемые им факторы – цитокины, молекулы адгезии, факторы роста. Именно эстрадиол играет важнейшую роль в процессе инвазии трофобласта.

У пациенток с повышенным уровнем E2 отмечается относительная гипопрогестеронемия из-за снижения соотношения P/E2 даже при повышенной концентрации P. Соотношение P/E2 составило в 1Б группе $29,49 \pm 4,48$ против $39,88 \pm 3,34$ в группе контроля на сроке 5–6 недель беременности (табл. 1)

Назначение Дюфастона в дозе 20–40 мг/сутки до 12–14 недель беременности позволило добиться нормализации соотношения P/E2 к 9–10 неделям беременности (табл. 3). В последующем все беременности завершились своевременными родами и рождением живых детей.

Выводы

Уровень прогестерона на протяжении первого триместра беременности является величиной стабильной и составляет более 70 нмоль/л с 5–6 по 10–12 неделю беременности. Снижение уровня P отмечалось в 1А и 3А группах. **На фоне гормонального лечения Дюфастоном происходила нормализация показателей к 10–12 неделям до уровня физиологической беременности во всех клинических группах.**

Наблюдение и гормональный мониторинг следует проводить по неделям (5–6, 7–8, 9–10 неделя), особенно у пациенток с привычным НБ, поскольку даже при нормальном течении беременно-

сти на 7–8 неделе имеет место снижение уровня прогестерона и эстрадиола, обусловленное физиологическим снижением активности желтого тела и переключением гормональной активности на формирующуюся плаценту.

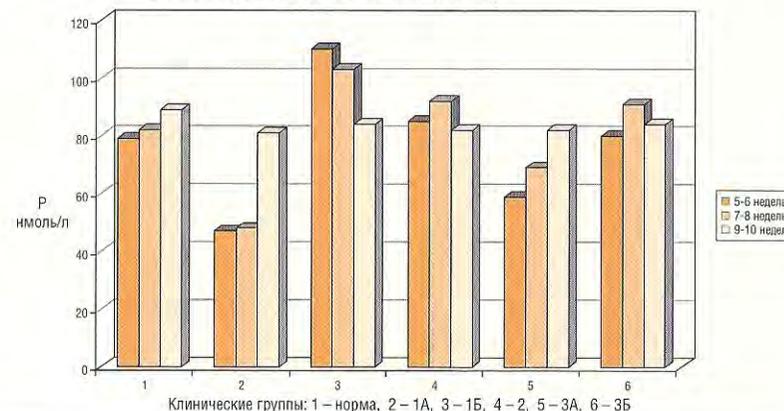
РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенткам с относительной и абсолютной гипопрогестеронемией Дюфастон® назначается с момента установления беременности до 12–20 недель в зависимости от показателей гормонов и клинической картины.

Согласно нашим данным, угрожающим для сохранения беременности является уровень P менее 70 нмоль/л, при концентрации P меньше 60 нмоль/л состояние является критическим для дальнейшего пролонгирования беременности (по данным литературы, критическим показателем является уровень $118,9$ нг/мл = $60,1$ нмоль/л).

Критическим сроком является срок в 7–8 недель беременности, при котором происходит некоторое снижение гормо-

Рисунок 2. Показатели прогестерона у больных с эндокринными формами НБ (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)



нальных параметров, в том числе Р и E2. Именно этот период требует обязательно го мониторинга (гормонального и УЗИ).

Следует отметить, что на фоне лечения Дюфастоном происходит нормализация параметров, соответствующих показателям нормальной беременности к сроку 9–10 недель (85–89 нмоль/л), что является свидетельством коррекции имевшихся гормональных нарушений.

Пациентки с гиперэстрогенной формой также нуждаются в применении Дюфастона в дозе 20–40 мг/сутки с момента установления беременности до 12–20 недель, в зависимости от показателей Р и E2 в динамике с оценкой соотношения Р/E2.

ЭСТРАДИОЛ

Содержание эстрадиола в крови матери в начале беременности как правило соответствует его уровню у небеременных женщин в период овуляции. При физиологически протекающей беременности резкий подъем его уровня (в 12,5 раз) отмечается к 9–10-й неделе, затем постепенно увеличивается до конца беременности с тремя пиками более высокой концентрации – в 23–24, 35–36 и 39–40 недель (рис. 3).

Недостаток выработки стероидов (особенно эстрогенов) приводит к нарушению развития хориона и снижению синтеза им белковых регулирующих гормонов (ХГ и пролактина), что в свою очередь обуславливает прогрессирование дефекта хориальной ткани. Это приобретает особенное значение на 9–10 неделе беременности, когда происходит физиологическое снижение инвазивной активности трофобласта.

В ранние сроки беременности, до формирования активного фетоплацентарного комплекса, эстрогены образуются

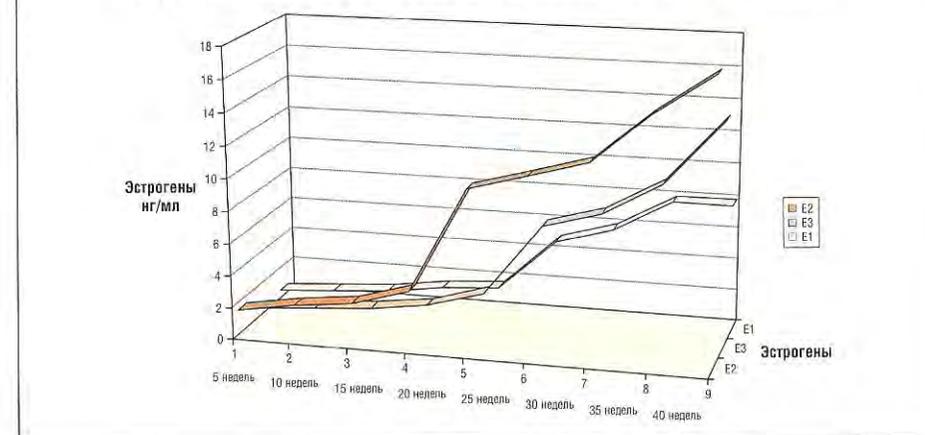
преимущественно яичниками. Во второй половине беременности эстрогены представляют собой продукт единой системы плод–плацента. В этот период беременности (после 20–22 недели) основные андрогенные предшественники (дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростеронсульфат и 16-ОН-дегидроэпиандростерон) эстрогенов поступают от плода, из них синтезируется около 90% эстрадиола, а из андрогенов коры надпочечников плода не более 10%. Поэтому эстрогены во второй половине беременности (после 20–22 недель) являются показателем функционального состояния плаценты и плода (Diczfalusy E, 1964).

Многочисленные исследования показали, что в первые 5–6 недель беременности уровень E2 практически не изменяется и составляет 1000–2000 пмоль/л. С 5-й недели внутриутробного развития (от дня овуляции) или с 7-й недели беременности концентрация E2 начинает значительно повышаться и к концу первого триместра беременности составляет величину в 5–10 раз превышающую уровень этого гормона на пике активности желтого тела (до 10–15 нмоль/л). Начиная с 11–12 недели и до середины беременности уровень E2 резко увеличивается (до 15–30 нмоль/л или 8–10 нг/мл). С 20-й по 32-ю неделю беременности концентрация эстрогенов возрастает в меньшей степени, наиболее выражено повышение эстрадиола. Вторичный резкий подъем уровня E2 происходит перед родами и примерно в 50–100 раз превышает показатели начала беременности (Э.Р. Баграмян, Н.Д. Фанченко и соавт., 1984).

Гипоэстрогения

II группа – пациентки с абсолютным снижением уровня E2 по сравнению с группой контроля (1348,7±334,64 и 2404,13±269,12 пмоль/л в группе контроля). Уровень Р составил

Рисунок 3. Показатели эстрогенов при нормальном течении беременности.



85,33±16,18 нмоль/л и значительно не отличался от группы контроля (79,43±6,25 нмоль/л). Соотношение Р/E2 было повышено и составило 62,18±15,75 и 39,88±3,34 в группе контроля (Табл. 1). Обращало на себя внимание значительное снижение уровня ХГ (32 679,09±10856,6 мЕД/мл) у данной группы беременных по сравнению с группой контроля (56970±12625,36 мЕД/мл), а также значимое снижение уровня тестостерона 0,68±0,21 нмоль/л по сравнению с контрольной группой (1,14±0,37 нмоль/л).

Группа с пониженным уровнем эстрадиола имеет самый неблагоприятный прогноз в отношении течения и исхода беременности.

Это пациентки старшей возрастной группы – средний возраст 33,1±3,25 лет. По данным акушерско-гинекологического анамнеза, 80% пациенток этой группы имеют нарушение репродуктивной функции: у 60% женщин медицинские аборт в анамнезе, у 50% первичное и вторичное бесплодие, у 50% женщин в анамнезе самопро-

извольные аборт в первом и втором триместре беременности, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода. У 70% пациенток были обнаружены заболевания, передающиеся половым путем. У 2 беременных (20%) при ультразвуковом исследовании обнаружена миома матки.

По данным гормонального обследования, в 7–8 недель (табл. 2) беременности у этой группы пациенток даже на фоне коррегирующей терапии оставался пониженным уровень E2 (1813,67±574,86 пмоль/л по сравнению с группой контроля – 3773±384 пмоль/л). Повышено соотношение Р/E2 (46,97±15,65 и 23,26±2,67 в группе контроля). Уровень ХГ также остается низким (47695,2±10060,65 и 87050±25130 мЕД/мл в группе контроля). К 10 неделям беременности (табл. 3) уровень E2 по-прежнему снижен (3471,89±894,79 пмоль/л по сравнению с группой контроля – 7640±820,85 пмоль/л). Соотношение Р/E2 также повышено (21,81±6,49 и 12,52±0,95 в группе контроля). Уровень ХГ продолжал оставаться низким (112436±21437,02 и 137400±41000 мЕД/мл в группе контроля).

У 70% пациенток имелись осложнения во втором и у 40% в третьем триме-

стре беременности. Среди них преобладает угроза прерывания беременности. Симптомы невыражены, и лишь у одной пациентки были обнаружены УЗ-признаки угрожающего выкидыша – повышенный тонус миометрия и открытие внутреннего зева шейки матки. Возможно, отсутствие яркой клинической симптоматики связано с низким уровнем эстрогенов у данной группы беременных.

У данной группы пациенток обнаружено наибольшее количество нарушений в системе гемостаза. У 30% пациенток обнаружены генетические дефекты гемостаза, у 10% определялся волчаночный антикоагулянт, у 60% гемостазиологические признаки хронического ДВС-синдрома, что потребовало применения малых доз аспирина и гепарина (фраксипарин).

У 40% пациенток произошли срочные самопроизвольные роды, у 40% – плановое кесарево сечение. Показаниями явились возрастная фактор, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, рубец на матке, миопия высокой степени. У 20% пациенток произошли самопроизвольные преждевременные роды в сроках 28 и 34 недели беременности. Отмечается низкий средний вес детей, рожденных у пациенток в группе с гипозестрогенией. Средний вес составил 2899±748,52 грамма, средний рост -45±5,1 см.

Выводы

Концентрация E2 претерпевает наиболее выраженные изменения на протяжении первого триместра и возрастает с 2,0–2,5 нмоль/л в 5–6 недель до 6,5–8,5 нмоль/л в 10–12 недель беременности. Наибольшие концентрации наблюдаются после 7–8 недели гестации. Снижение уровня E2 имеет место у пациенток 2 и 3А групп на протяжении всего первого триместра (1,2–1,4 нмоль/л

в 5–6 недель) до 3,5 нмоль/л в 10–12 недель беременности, а также в группе 1А в сроке 7–8 недель гестации.

Следует оценивать не только абсолютные значения прогестерона и эстрадиола, но и соотношение P/E2. При физиологическом течении беременности соотношение P/E2 уменьшается с 40 до 12. При полноценной адекватной гормональной коррекции происходит также нормализация соотношения P/E2 (11,35–21,8).

РЕКОМЕНДАЦИИ

Беременные с гипозестрогенией представляют собой наиболее тяжелую группу в плане прогноза течения беременности и нуждаются в обязательном назначении Дюфастона в дозе 20–30 мг/сутки сроком до 15–20 недель беременности в сочетании с микронизированным эстрадиолом в дозе 2–4 мг/сутки с момента установления беременности до 10–12 недель в зависимости от показателей E2 и P.

Низкий уровень E2 и отсутствие прироста согласно сроку беременности являются критическими для дальнейшего развития беременности.

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН (ХГ)

Хорионический гонадотропин (ХГ), продуцируемый развивающимся трофобластом, действует подобно ЛГ, предотвращает регрессию желтого тела и стимулирует его работу. Количество секретируемого ХГ напрямую связано с общей массой синцитиотрофобласта. На ранних этапах беременности концентрация ХГ в крови беременной удваивается каждые 2–3 дня. Этот

Рисунок 4. Показатели эстрадиола у больных с эндокринными формами НБ (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)

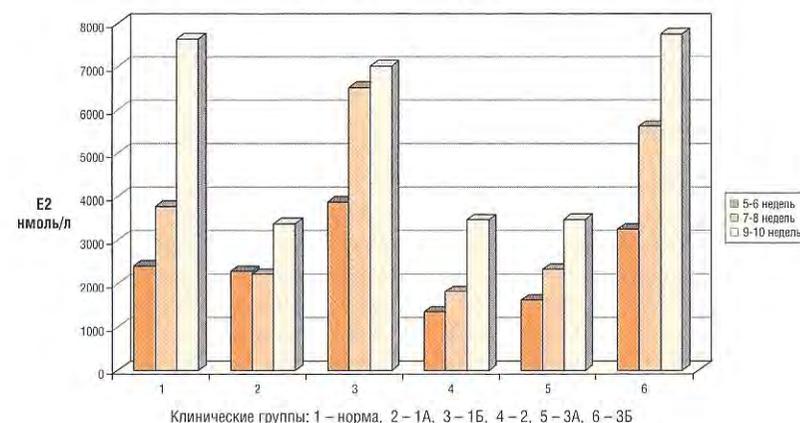
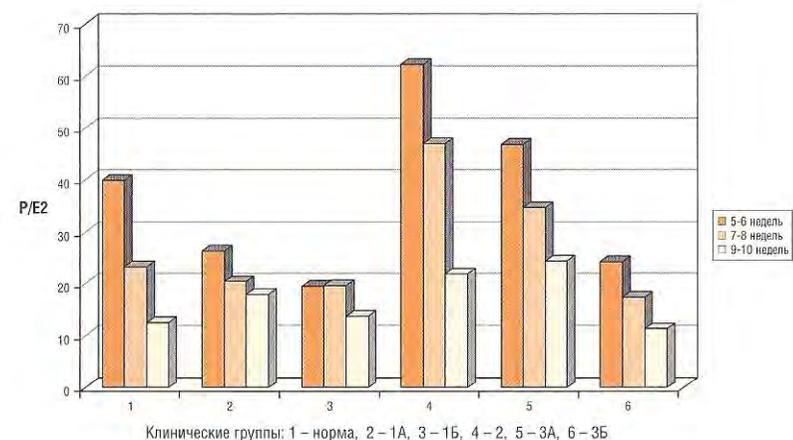


Рисунок 5. Соотношение P/E2 у больных с эндокринными формами НБ (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)



факт обычно используется в клинической практике с целью дифференциальной диагностики нормальной и патологической беременности. При снижении темпов прироста уровня ХГ по сравнению со значениями, характерными для нормально развивающейся беременности, можно ожидать

нарушения процесса имплантации (например, эктопическая беременность или неразвивающаяся маточная беременность). Более высокий уровень ХГ обычно связан с многоплодной беременностью или трофобластической болезнью. Концентрация ХГ достигает максимума на 8–10 неделе

гестации, а затем снижается и остается величиной постоянной на протяжении оставшегося срока беременности (рис. 6). **Важнейшая роль ХГ заключается в поддержании функциональной активности желтого тела после 14-го дня от оплодотворения, что обеспечивает прогрессирование беременности.** Начиная с 9–10 недели беременности, синтез прогестерона осуществляется плацентой, масса которой к этому сроку позволяет синтезировать прогестерон в количествах, достаточных для пролонгирования беременности.

ВЫВОДЫ

✓ **Определение уровня ХГ в динамике позволяет оценить прогностические возможности данной конкретной беременности у каждой пациентки в сочетании с показателями половых стероидов.** По нашим данным, показатели ХГ наиболее низкие в группе пациенток с гипозестрогенной формой (32679,09±10856,6 мЕД/мл против 59970±12625,36 мЕД/мл в группе контроля).

✓ При своевременном проведении адекватной гормональной коррекции происходит нормализация показателей (112436±21437,02 мЕД/мл против 137400±41000 мЕД/мл) в сроке 9–10 недель беременности по сравнению с контролем.

ТЕСТОСТЕРОН

Андрогены являются предшественниками эстрогенов в цепочке гормонального биосинтеза. Предполагается, что андрогены могут конкурировать с эстрогенами на уровне рецепторного аппарата матки, что может также приводить к нарушению развития хориона и снижению глубины инвазии. **Сочетание гиперандрогении и сниженной функции желтого тела приводит к остановке развития беременности.**

Гиперандрогения + гипозестрогения

IIIА группа – беременные данной группы имеют повышенный уровень Т по сравнению с группой контро-



ля (3,5±1,14 и 1,14±0,37 нмоль/л в группе контроля). Уровень Е2 значительно ниже, чем в контрольной группе, и составляет 1616,2±304,27 пмоль/л (в группе контроля 2404,13±269,12 пмоль/л). Уровень Р также значимо снижен по сравнению с группой контроля (59,86±18,7 и 79,43±6,25 нмоль/л в группе контроля). Соотношение Р/Е2 составило 46,85±14,57 и не отличалось от контрольной группы (39,88±3,34), учитывая равное снижение того и другого гормона. Однако отмечается значительное повышение соотношения Т/Е2 – 2,25±0,76 и 0,6±0,18 в группе контроля (табл. 1).

К 9–10 неделям беременности (табл. 3) на фоне гормональной коррекции в группе женщин с гиперандрогенией и гипозестрогенной продолжает оставаться низким уровень Е2 (3477,55±1054,43 пмоль/л по сравнению с группой контроля – 7640±820,85 пмоль/л). Уровень Р нормализуется (82,6±23,78 нмоль/л и 89,32±11,7 нмоль/л в группе контроля). Соответственно повышается соотношение Р/Е2 (24,35±8,1 и 12,52±0,95 в группе контроля). На фоне применения дексаметазона уровень Т снижается и составляет 2,14±0,7 нмоль/л (по сравнению с 5–7 неделями беременности у этих же пациенток – 3,5±1,14 нмоль/л), но остается значимо повышенным по сравнению с группой контроля (1,27±0,29 нмоль/л). Соотношение Т/Е2 продолжает оставаться повышенным (0,64±0,2 и 0,17±0,4 в группе контроля). Примечательно, что к 10 неделям беременности уровень ХГ в этой группе пациенток значительно ниже, чем в группе контроля (76986±23860,4 и 137400±41000 мЕД/мл в группе контроля). Таким образом, максимальный уровень ХГ в этой группе приходится на 7–8 неделю (табл. 2) беременности (91591,36±28259 мЕД/мл).

При обследовании системы гемостаза в данной группе беременных у 14,3%

пациенток обнаружены генетические дефекты гемостаза, у 14,3% определялся волчаночный антикоагулянт, у 52,4% – гемостазиологические признаки хронического ДВС-синдрома, что потребовало применения малых доз аспирина и гепарина (фраксипарин).

Осложненное течение наблюдается в этих случаях на протяжении всего срока беременности. В I триместре в группе женщин с гиперандрогенией и гипозестрогенной у 19% пациенток наблюдается несоответствие между менструальным и сонографическим сроком беременности, что связано с ограниченной инвазивной способностью трофобласта на фоне повышенного уровня Т (антипролиферативный эффект) и низкого уровня Е2 и ХГ. У 19% пациенток было отмечено образование ретрохориальной гематомы.

Во втором триместре беременности 9,5% пациенток произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности. В третьем триместре у 19% пациенток наблюдалась угроза преждевременных родов, у 14,3% – нарушение маточно-плацентарного кровотока и синдром задержки развития плода. У 19% пациенток третий триместр беременности осложнился развитием нефропатии.

У 38,1% женщин беременность закончилась срочными самопроизвольными родами, из них у 37,5% роды осложнились слабостью родовой деятельности. У 14,3% – срочные оперативные роды. Показаниями к плановому кесареву сечению явились: возрастной фактор, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, рубец на матке, миопия высокой степени. У 4,8% – экстренное кесарево сечение по поводу преэклампсии в родах. У 9,5% женщин были преждевременные роды – самопроизвольные в 32 недели и экстренное кесарево сечение в 34 недели по поводу преэклампсии.

Гиперандрогения + гиперэстрогения

IIIБ группа – пациентки имели повышенный уровень тестостерона по сравнению с группой контроля ($4,24 \pm 1,39$ и $1,14 \pm 0,37$ нмоль/л в группе контроля). Уровень E2 был значимо повышен по сравнению с контрольной группой и составил $3251 \pm 831,1$ пмоль/л (в группе контроля – $2404,13 \pm 269,12$ пмоль/л). Уровень P составил $80,07 \pm 24,78$ нмоль/л и значимо не отличался от группы контроля ($79,43 \pm 6,25$ нмоль/л). Соотношение P/E2 было снижено за счет повышенного уровня эстрадиола ($24,22 \pm 7,32$ и $39,88 \pm 3,34$ в группе контроля). Также отмечалось значительное повышение соотношения T/E2 ($1,15 \pm 0,39$ и $0,6 \pm 0,18$) в группе контроля, однако это соотношение T/E2 было несколько ниже по сравнению с предыдущей группой также за счет повышенного уровня E2 (табл.1).

В группе пациенток с гиперандрогенией встречается наиболее тяжелая соматическая патология, преимущественно заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Нарушение менструальной функции имеется у 66,7% женщин с пониженным уровнем E2 и 58,3% женщин с нормальным и повышенным уровнем E2. Нарушение репродуктивной функции обнаружено у 66,7% женщин с пониженным уровнем E2 и у 72,2% женщин с нормальным и повышенным уровнем E2. Наблюдается большая частота бесплодия и невынашивания беременности, а также гинекологических операций, осуществляемых по поводу бесплодия. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по репродуктивной функции.

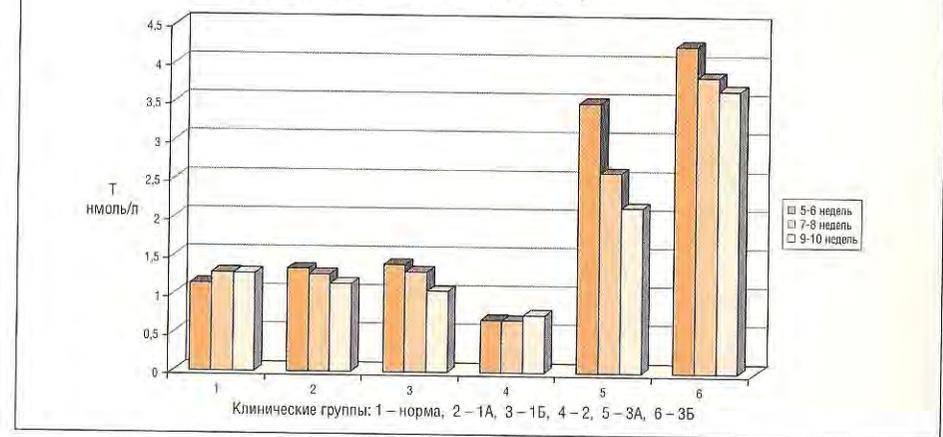
Течение беременности у женщин в группе с повышенным уровнем T и нормальным или повышенным уровнем E2 более благополучное, чем в предыдущей группе. К 9–10 неделям беременно-

сти (табл. 3) на фоне гормональной коррекции в группе женщин с гиперандрогенией и гиперэстрогенией отмечается снижение уровня T $3,76 \pm 1,2$ нмоль/л, оставаясь, однако, значимо повышенным по сравнению с группой контроля ($1,27 \pm 0,29$ нмоль/л). Соотношение T/E2 продолжает оставаться повышенным ($0,49 \pm 0,16$ и $0,17 \pm 0,4$ в группе контроля). Обращает на себя внимание повышенный уровень ХГ в этой группе пациенток, который отмечается уже к 8–10 неделям беременности ($216237,2 \pm 19025,28$ и 137400 ± 41000 мЕД/мл в группе контроля).

В I триместре беременности в группе женщин с гиперандрогенией и гиперэстрогенией у 16% пациенток отмечается прикрепление плодного яйца в нижней трети матки или предлежание хориона. В дальнейшем у всех этих пациенток отмечено краевое предлежание плаценты или низкая плацентация. Угроза прерывания беременности во втором триместре беременности отмечена у 52,8% пациенток, в третьем триместре – у 36,1% пациенток. У 5,6% пациенток произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности. В третьем триместре у 25% пациенток наблюдалась водянка беременных, тяжелых нефропатий не отмечено. По данным ультразвукового исследования и доплерометрии, у 11,1% женщин обнаружено нарушение маточно-плацентарного кровотока и синдром задержки развития плода.

У 63,9% женщин беременность закончилась срочными самопроизвольными родами, из них у 21,7% роды осложнились слабостью родовой деятельности. У 13,9% – срочные оперативные роды: плановое кесарево сечение (2,8%), показание – осложненный акушерско-гинекологический анамнез) и у 11,1% – экстренное кесарево сече-

Рисунок 7. Показатели тестостерона у больных с эндокринными формами НБ (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)



ние в связи с отсутствием или слабостью родовой деятельности. Преждевременных родов в этой группе пациенток не было. У 22,2% женщин беременность в настоящее время прогрессирует в сроках от 20 до 36 недель. В группе пациенток с повышенным уровнем T, в обеих подгруппах, в большом проценте случаев отмечается слабость родовой деятельности, проводится родостимуляция, удлиняется второй период родов. В связи с этим, по нашим данным, у 5 детей (9%) из группы женщин с гиперандрогенией была родовая травма (кефалогематома) и наблюдались симптомы гипервозбудимости ЦНС.

Выводы

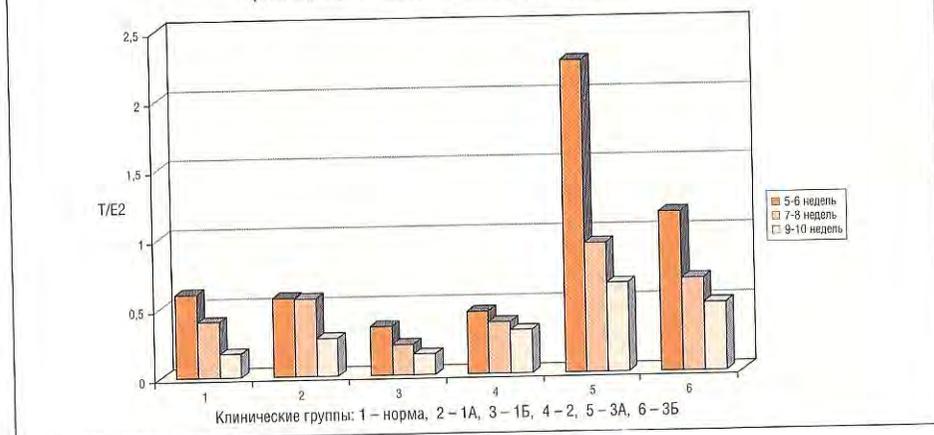
✓ Концентрация тестостерона при физиологическом течении беременности является величиной постоянной и равняется $1,14–1,39$ нмоль/л. Соотношение T/E2 соответствует $0,5–0,6$ в начале гестации и уменьшается до $0,15–0,3$ в сроке 10–12 недель беременности.

✓ Чрезвычайно важным является определение уровня тестостерона с момента диагностирования беременности. Благополучное развитие ассоциировано с низким уровнем тестостерона ($1,5$ нмоль/л) за счет значительного снижения андрогенов яичникового происхождения. Уровень тестостерона более 2 нмоль/л сопровождается высоким риском НБ. У пациенток с гипоэстрогенной формой имеет место относительная гиперандрогения, а у пациенток с гиперандрогенной формой уровень тестостерона значительно повышен ($4,67$ нмоль/л).

При назначении Дюфастона ни у одной пациентки не наблюдалось повышения уровня тестостерона и клинических проявлений гиперандрогении.

✓ На фоне лечения происходит достоверное снижение показателей T до уровня нормальной беременности. Соотношение T/E2 составляет $0,99$ в сроке 5–6 и $0,17$ в сроке 9–10 недель беременности.

Рисунок 8. Соотношение Т/Е2 у больных с эндокринными формами НБ (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)



РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенткам с гиперандрогенной формой рекомендуется обязательное назначение Дюфастона в дозе 20–40 мг/сутки с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогении, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены.

Для снижения концентрации андрогенов рекомендуется параллельное назначение дексаметазона в дозе 0,125–0,5 мг/сутки, зависимо от уровня тестостерона. Обязательны гормональный и УЗ-мониторинг в сроках 15–17 недель беременности. У пациенток данной группы наиболее часто наблюдаются нарушения формирования плаценты (низкая плацентация) и высока вероятность развития функциональной ИЦН в случае отсутствия должествующей коррекции гиперандрогении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже с момента оплодотворения начинает реализоваться жестко детерминированная генетическая программа развития эмбриона. Прерывание беременности в ранних сроках (до 2–3 недель гестации) направлено на «отбраковку» оплодотворенных яйцеклеток с генетическими аномалиями. Генетически запрограммированные на строгую последовательность формообразования яйцеклетка, морула и бластоциста не обладают защитными реакциями. И невынашивание беременности в ранних сроках будет обусловлено либо нарушением генетической программы развития эмбриона, либо нарушениями в репродуктивной системе женщины. Последние приводят к снижению функции желтого тела и нарушению созревания эндометрия, следствием чего является неполноценная имплантация. Последствием неполноценной имплантации не всегда является выкидыш на ранних сроках беременности. Неполноценная перестройка спиральных артерий эн-

доваскулярным трофобластом приводит к развитию плацентарной недостаточности, ВЗРП, гестозам. Только с 10–12 недель гестации, вероятно, начинают реализовываться аутоиммунные нарушения.

Важно отметить, что механизмы отторжения эмбриона с нормальным и аномальным кариотипом различны. При аномальном кариотипе соприкосновение между сосудами матери и плода не так тесны и это не приводит к активации иммунного отторжения.

Иммунные механизмы действуют только при наличии нормального кариотипа. Доказано, что Дюфастон® сохраняет только нормальные эмбрионы, т.к. действует через иммунную систему.

Установлено, что ранние критические стадии процесса имплантации протекают успешнее в условиях защиты от чрезмерного воздействия эстрогенов, поскольку инвазия рецептивного эндометрия трофобластами и последующее взаимодействие эмбриона с материнским организмом затрудняются в условиях интенсивного роста эндометрия как неизбежного следствия повышенной эстрогенной активности. Таким образом, механизмы инактивации эстрогенов играют ключевую роль в обеспечении действия прогестерона на процессы имплантации.

Материнский (эндогенный) прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина, снижения синтеза простагландинов. Эндогенный прогестерон ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения эмбриона.

Рецепторы к прогестерону имеются на всех клетках стромы эндометрия: фибробластах, лимфоцитах. Таким образом, прогестерон непосредственно влияет на дифференциацию эндометрия в децидуальную ткань. Кроме того, прогестерон стимулирует выработку факторов роста, цитокинов и т.д. Считается, что в отличие от прогестерона эстрогены влияют на имплантацию опосредованно. Эстрадиол выступает в качестве перmissive агента, тогда как прямое действие оказывают регулируемые им факторы – цитокины, молекулы адгезии, факторы роста. Именно эстрадиол играет важнейшую роль в процессе инвазии трофобласта.

Недостаток выработки стероидов (особенно эстрогенов) приводит к нарушению развития хориона и снижению синтеза им белковых регулирующих гормонов (ХГ и пролактина), что в свою очередь обуславливает прогрессирование дефекта хориальной ткани.

Это приобретает особенное значение в 9–10 недель беременности, когда происходит физиологическое снижение инвазивной активности трофобласта.

Андрогены являются предшественниками эстрогенов в цепочке гормонального биосинтеза. Предполагается, что андрогены могут конкурировать с эстрогенами на уровне рецепторного аппарата матки, что может также приводить к нарушению развития хориона и снижению глубины инвазии. Сочетание гиперандрогении и сниженной функции желтого тела приводит к остановке развития беременности.

Наиболее часто среди пациенток, поступающих в связи с угрозой прерывания беременности, встречаются женщины с гиперандрогенией. В этой группе пациенток встречается более тяжелая соматическая патология, преимущественно болезни сердечно-сосудистой и эндокрин-

ной системы. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по репродуктивной функции. Симптомы угрозы прерывания беременности имеют свою особенность – может не наблюдаться болей внизу живота, имеются только мажущие кровяные выделения.

По данным акушерско-гинекологического анамнеза, самый неблагоприятный прогноз в отношении течения и исходов беременности представляют группы с пониженным E2 и повышенным T (2 и 3A группы). В этих группах наибольшая частота бесплодия, невынашивания беременности и гинекологических операций, осуществляемых по поводу бесплодия. В этих группах гормональная терапия должна проводиться достаточно длительно.

Особенно неблагоприятно, если повышенный уровень тестостерона сочетается с прогрессирующим снижением E2 и P в 7–8 недель. Эти пациентки, по нашей классификации, входят в группу с пониженным прогестероном и изначально получали 17β-эстрадиол, Дюфастон® и дексаметазон, что позволило им сохранить беременность несмотря на критическое падение уровня гормонов в 7–8 недель.

Пациентки со сниженным уровнем P имеют ОАГА в виде первичного бесплодия, что также относит их к группе повышенного риска по невынашиванию и различным осложнениям беременности. По нашим данным, терапия Дюфастоном у данной группы пациентов позволяет пролонгировать беременность. В данной группе не встречалось тяжелых осложнений. Терапия проводилась до 12 недель беременности, по показаниям.

Оценка показателей половых гормонов P, E2, T и ХГЧ, а также соотношений P/ E2 и T/E2 в динамике развития беременности с 5-й по 12-ю неделю позволяет более чем в 97% добиться успешного

развития исхода беременности. По нашим данным, в первом триместре осложнения выявлялись в 72–95% наблюдений, во втором триместре количество осложнений снизилось на фоне лечения до 26–30%, а в третьем триместре до 10–20%. Наиболее тяжелую группу по всем параметрам представляют пациентки с гипострогенной формой НБ, у которых частота осложнений беременности сохраняется на высоком уровне (40%) на протяжении всей беременности. Частота осложнений в родах составила соответственно 12%, 10%, 20% и 7% в соответствующих группах.

У пяти пациенток, наблюдавшихся нами, беременность не удалось сохранить: в трех случаях в результате отказа пациенток от назначенного лечения и у двух – несмотря на проводимое лечение. В последнем случае при динамическом наблюдении обнаружено отсутствие динамики прироста E2 и ХГ. Прерывание беременности происходило по типу неразвивающейся беременности на фоне низких уровней E2 и ХГ.

Пациентки из группы с пониженным уровнем эстрадиола и тестостерона и из группы с повышенным уровнем тестостерона и пониженным уровнем эстрадиола представляют группу риска не только по невынашиванию беременности, но и по развитию тяжелых осложнений беременности – нефропатии, гипотрофии плода, преждевременных родов.

ДЮФАСТОН®

Дюфастон® (дидрогестерон) – является перорально активным прогестагеном, который по молекулярной структуре и фармакологическому действию близок эндогенному прогестерону.

В отличие от синтетических прогестагенов, производных 19 норстероидов, Дюфастон® не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, кортикоидной и другой нежелательной активностью.

Молекулярная структура дидрогестерона почти идентична структуре природного прогестерона. Однако в молекуле Дюфастона (дидрогестерона) атом водорода на 9-ом углероде находится в β-позиции, а метильная группа на 10-ом углероде – в α-позиции, т. е. это обратная прогестерону структура, так называемый ретропрогестерон.

Это уникальная молекула совершенного гестагена, так как именно благодаря своему молекулярному строению Дюфастон® обладает высокой биодоступностью после перорального применения и высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Необходимые клинические эффекты достигаются при использовании минимальных доз препарата – всего 20–30 мг в сутки. А ведь именно низкодозированные препараты являются максимально безопасными и могут назначаться беременным пациенткам!

Безопасность применения Дюфастона во время беременности гарантирует и минимальное число метаболитов, которые сохраняют структуру 4,6-диен – 3,20-диона и метаболически стабильны. Основной метаболит – ди-

гидродидрогестерон обладает исключительно прогестагенными свойствами, и у него отсутствуют эстрогенные, андрогенные, кортикоидные, седативные и другие нежелательные эффекты, присущие метаболитам других препаратов прогестерона.

По сравнению с другими гормональными препаратами, Дюфастон® имеет важные преимущества для лечения угрожающего выкидыша и привычного невынашивания беременности благодаря отсутствию вилиризирующего эффекта и безопасности для плода. Последние оценки доклинических и клинических данных свидетельствуют о том, что Дюфастон® безопасен для будущего ребенка и отсутствует какая-либо связь между его приемом и врожденными пороками развития.

В последние годы получены доказательства того, что важным механизмом сохранения беременности при лечении Дюфастоном является модуляция иммунного ответа матери на ранних сроках беременности. Под действием дидрогестерона увеличивается синтез прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), снижается уровень провоспалительных цитокинов, что обеспечивает благоприятное течение беременности.

Дюфастон® – это единственный гестаген, иммуномодулирующее действие которого подтверждено в официальных международных исследованиях.

Назначение Дюфастона позволяет пролонгировать беременность при всех типах эндокринных форм невынашивания (снижение прогестерона, снижение эстрадиола, повышение тестостерона) в сочетании с препаратами 17β-эстрадиола и дексаметазона в зависимости от показателей стероидных гормонов.

В группе наблюдения эффективность применения индивидуальной терапии Дюфастоном составила 95%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

Аншина М.Б., Исакова Э.В. Опыт применения Дюфастона в программе ЭКО / Проблемы репродукции. 2000. №2. С. 33–34.

Глуховец Б.И., Тарасов В.Н. и др. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей/Архив патологии. 2001. Т. 63, №5. С.

Репина М.А., Лебедева Н.Е., Жданюк Л.П., Иванова А.В. Агонист прогестерона дидрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего выкидыша/ Ж. Акуш. и женских болезней. 2000. Т. XLIX, №1.

Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности/Гинекология. №4.2002.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М. «ТриадаХ». 2002. С. 36–39.

Фанченко Н.Д., Леонов Б.В. и др. Об эффективности экстракорпорального оплодотворения/Проблемы репродукции. 2000. №5. С.

Cunningham D.S., Bledsoe L.D., Tichenor J.R. Ultrasonographic characteristics of first-trimester gestations in recurrent spontaneous aborters/ J. Reprod. Med. 1995. Vol. 40, №8. PP. 565–570.

Falco P., Milano V., Pilu G., David C Sonography of pregnancies with first-tri-

Применение гормональной терапии, по нашим данным, позволяет исключить необходимость применения дополнительных средств на ранних сроках беременности, в том числе спазмолитиков.

mester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis / Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996. Vol.7, 3. PP. 165–9.

Goldstein S.R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester / Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 84, №2. PP. 294–297.

Gleicher N., Brown T. Estradiol/progesteron substitution in the luteal phase rates in stimulated cycles but only in younger women/Early Pregnancy. 2000. Vol. 4, №1. PP. 64–73.

Gustafson O. et al. Sexhormon-binding globulin, oestradiol-17p, progesteron and testosterone at stimulation and after embryo transfer during in-vitro fertilization / Human Reproduction. 1991. Vol. 6, №8. PP. 1039–1042.

Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population /Am. J. Med. Genet. 2001. Vol. 100, №2. PP. 106–109.

Nylund L. et al. The early luteal phase in successful and unsuccessful implantation after IVF/ Hum. Reprod. 1990. Vol. 5, №1. PP. 40–42.

Thomas L. Alderson, D.O. Luteal Phase Dysfunction. Medicine Journal, October 3.2001, Vol. 2, №10.

Valbuena D., Martin J., de-Pablo J.L., Remohi J. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo/Fertil.Steril. 2001. Vol. 76, №5. PP. 962–968.

Таблица 1. Концентрация стероидных гормонов на 5–6 неделе беременности (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)

	Группа контроля	Абсолютная гипопрогестеронемия	Относительная гипопрогестеронемия	Гипозестрогения + гипоандрогения	Гиперандрогения + гипозестрогения	Гиперандрогения + гиперэстрогения
	n=20	n=25	n=10	n=10	n=20	n=35
Прогестерон нмоль/л	79,43±6,25 (64-91)	47,84±14,09** (20-74,7)	110,55±24,42 (90,1-171,0)	85,33±16,18 (69,9-128)	59,86±18,7** (31,7-91,1)	80,07±24,78 (49,2-157)
Эстрадиол пмоль/л	2404±269,12 (2150-3321)	2278±636,64 (1179-3400)	3876±343,99** (3500-4399)	1348±334,64** (976-1968)	1616,2±304,27** (1200-2008)	3251±831,1** (2067-4800)
Тестостерон нмоль/л	1,14±0,37 (0,3-1,6)	1,33±0,42 (0,6-1,9)	1,39±0,23 (1,1-1,7)	0,68±0,21* (0,2-1,26)	3,5±1,14** (1,9-5,4)	4,24±1,39** (1,9-7,6)
P/E2	39,88±3,34 (34-49)	26,37±4,54** (18,4-33,8)	29,49±4,48** (23,8-38)	62,18±15,75** (41,48-99,1)	46,85±14,57 (31,7-80,5)	24,22±7,32** (10-36,5)
T/E2	0,6±0,18 (0,3-0,86)	0,57±0,23 (0,37-1,14)	0,35±0,07** (0,25-0,48)	0,45±0,14** (0,2-0,59)	2,25±0,76** (1,1-3,6)	1,15±0,39** (0,56-1,8)
β ХГЧ мЕД/мл	59970±12625,36 (31500-82300)	46062±13009,57* (27169-83014)	70505,5±16995,9 (53540-93551)	32679,09±10856,6** (21857-50769)	56253±18592,21 (37302-95410)	66731,29±19530,62 (43408-94401)

Достоверные различия с группой контроля – P < 0,001**, P < 0,05*

Таблица 2. Концентрация стероидных гормонов на фоне лечения в 7–8 недель беременности (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)

Группа контроля	Абсолютная гипо-прогестеронемия	Относительная гипо-прогестеронемия	Гипозастерония + гипоандрогения	Гипер-андрогения + гипозастерония	Гипер-андрогения + гипер-эстрогения
	n=25	n=10	n=10	n=20	n=35
Прогестерон нмоль/л	82,94±11,37 (67,9-107,4)	48,73±12,54** (18,7-67,7)	103,13±18,72* (78,9-129)	69,2±21,79* (42,2-104)	91,67±28,14 (55,7-131)
Эстрадиол пмоль/л	3773±384,0 (3220-4600)	2216,41±729,71** (1187-4208)	6522±1349,96** (4136-7890)	2331,31±657,95** (1184-3390)	5624,06±1586,17** (3214-7890)
Тестостерон нмоль/л	1,28±0,31 (0,6-1,7)	1,26±0,27 (0,7-1,7)	1,3±0,41 (0,4-2,1)	0,67±0,22** (0,2-1,3)	3,84±1,27** (1,5-6,4)
P/E2	23,26±2,67 (18-27)	20,37±6,7* (8,7-35)	19,57±3,82* (13,38-26,6)	46,97±15,65** (24,5-75)	17,36±5,72** (8,7-28)
T/E2	0,41±0,13 (0,2-0,7)	0,56±0,18** (0,26-1,23)	0,22±0,07 (0,06-0,29)	0,93±0,3** (0,56-1,47)	0,67±0,22** (0,32-1,7)
β ХГЧ МЕД/мл	87050±25130 (23000-151000)	82982,18±26800,66 (57139-140735)	119610,5±36890,44* (67218-179933)	47695,2±10060,65** (31838-58855)	166473,8±39564,59** (94401-213927)

Достоверные различия с группой контроля – P < 0,001**, P < 0,05*

Таблица 3. Концентрация стероидных гормонов на фоне лечения в 9–10 недель беременности (Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова, 2003 г.)

Группа контроля	Абсолютная гипо-прогестеронемия	Относительная гипо-прогестеронемия	Гипозастерония + гипоандрогения	Гипер-андрогения + гипозастерония	Гипер-андрогения + гипер-эстрогения
	n=25	n=10	n=10	n=20	n=35
Прогестерон нмоль/л	89,32±11,7 (78-115)	84,75±15,1 (79,4-103)	82,6±23,78 (66-103)	82,6±23,78 (56,7-120)	84,51±26,18 (46,9-130)
Эстрадиол пмоль/л	7640±820,85 (6200-8500)	3372,5±1201,1** (1723-5354)	7017,5±638,7** (5500-7820)	3471,89±894,79** (1730-4512)	3477,55±1054,43** (2500-5354)
Тестостерон нмоль/л	1,27±0,29 (0,6-1,6)	1,14±0,37 (0,3-1,6)	1,05±0,34 (0,4-1,8)	0,74±0,24** (0,3-1,2)	2,14±0,7** (0,9-3,5)
P/E2	12,52±0,95 (11,2-15)	17,89±5,57* (9,2-32)	13,78±1,67* (12,2-18)	21,81±6,49** (12,3-32,29)	24,35±8,1** (12,3-39,9)
T/E2	0,17±0,04 (0,1-0,25)	0,27±0,08 (0,13-0,37)	0,15±0,03 (0,08-0,2)	0,31±0,1* (0,16-0,6)	0,64±0,2** (0,17-1,1)
β ХГЧ МЕД/мл	137400±41000 (20900-233000)	152432,86±29229,66 (110838-190931)	132741±21587,2 (82852-142667)	112436±21437,02* (53700-110838)	216237,2±19052,28** (197988-240539)

Достоверные различия с группой контроля – P < 0,001**, P < 0,05*