

© НОВРУЗОВА Д.Р., СОСНОВА Е.А., 2019

Новрузова Д.Р., Соснова Е.А.**ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ГЕСТАГЕНОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ГЕПАТОБИЛИАРНУЮ СИСТЕМУ БЕРЕМЕННЫХ**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Новрузова Деляра Рафаэловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва; e-mail: delyara.novruzova@yandex.ru*В статье рассматривается применение гестагенов в акушерской практике и их влияние на гепатобилиарную систему беременных. Целью данного исследования явился анализ динамики основных биохимических показателей крови у беременных, нуждавшихся в терапии экзогенными гестагенами.**Ключевые слова:* беременность; гестагенные лекарства; Дюфастон; Утрожестан.*Для цитирования:* Новрузова Д.Р., Соснова Е.А. Применение экзогенных гестагенов в акушерской практике и их влияние на гепатобилиарную систему беременных. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(2): 90-93. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-90-93>**Novruzova D.R., Sosnova E.A.****APPLICATION OF EXOGENOUS GESTAGENES IN OBSTETRIC PRACTICE AND THEIR EFFECT ON THE HEPATOBILIARY SYSTEM OF PREGNANT WOMEN**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*The review considers the use of gestagens in obstetric practice and their impact on the hepatobiliary system of pregnant women. The aim of this study was to analyze the dynamics of the main biochemical parameters of blood in pregnant women in need of therapy with exogenous gestagens.**Keywords:* pregnancy; progestin drugs; Dufaston; Utrogestan.*For citation:* Novruzova D.R., Sosnova E.A. Application of exogenous gestagenes in obstetric practice and their effect on the hepatobiliary system of pregnant women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(2): 90-93. (in Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-90-93>*For correspondence:* Delyara R. Novruzova, postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: delyara.novruzova@yandex.ru*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received 12.02.2019

Accepted 18.03.2019

Современные гестагенные лекарственные препараты широко используются в акушерско-гинекологической практике в комплексной терапии различных гормональных нарушений при прогестерондефицитных состояниях [1–3]. Наряду с этим сохраняется проблема безопасности гормональной терапии гестагенными лекарственными средствами. Несмотря на активное внедрение новых препаратов для лечения, частота невынашивания беременности по-прежнему остаётся высокой и по данным исследователей разных стран составляет 15–20% [4]. Наибольшее количество (75–80%) репродуктивных потерь приходится на сроки беременности до 12 недель [5, 6]. Доминирующую роль в генезе невынашивания играют генетические, инфекционные, анатомические, иммунологические и гормональные нарушения. Среди известных причин невынашивания беременности ведущее место занимают эндокринные и иммунологические факторы, доля которых составляет 67% [7].

Важность прогнозирования и профилактики нежелательных эффектов лекарственных гестагенов со стороны гепатобилиарной системы определяется рядом фак-

торов, важнейшими из которых являются неизбежная сопряжённость фармакодинамики гестагенных препаратов с их воздействием на желудочно-кишечный тракт и печень, а также недостаточно изученное функциональное состояние печени у беременных, нуждающихся в прогестеронотерапии [8–10]. В связи с этим актуальным является исследование функционального состояния печени в динамике лечения гестагенными препаратами пациенток с гестагендефицитными состояниями.

Материал и методы

Цель данного исследования — анализ динамики основных биохимических показателей крови у беременных, нуждающихся в терапии экзогенными гестагенами. Всего проанализировано 107 карт беременных (основные группы), получавших гормональную поддержку препаратами Дюфастон (52 женщины), Утрожестан (50 женщин) или комбинацией Дюфастон плюс Утрожестан (5 женщин). Распределение пациенток в зависимости от применяемого препарата представлено на рисунке 1.

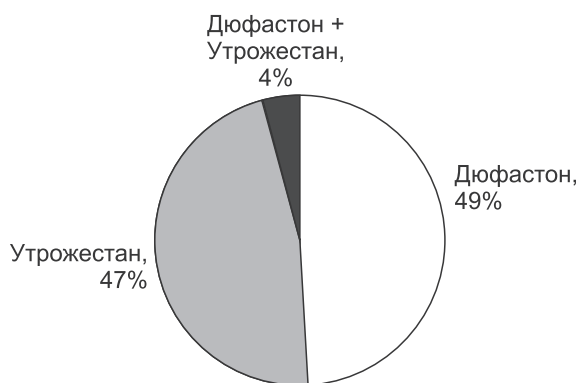


Рис. 1. Распределение беременных на группы в зависимости от принимаемого препарата.

Возрастные группы беременных составили в основном 20–30 и 30–40 лет. Количество проанализированных карт примерно идентично в случаях с каждым препаратом. Показаниями к применению гормональной терапии являлись главным образом отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов и эндокринные нарушения.

У 5 женщин в возрасте 26–50 лет имело место одновременное назначение препаратов Дюфастон и Утрожестан. Причинами этого были отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, применение ЭКО или возрастной показатель.

Для сравнения аналогичных биохимических показателей крови проанализированы данные, полученные в контрольной группе из 43 беременных, у которых не было показаний к применению гормональных препаратов. Средний возраст женщин в контрольной группе составил 28 лет.

В соответствии с инструкцией по применению препаратов Дюфастон назначался беременным в I и II триместрах в дозировке 10 мг 3 раза в день *per os*, Утрожестан — в I, II и III триместрах в дозировке 100–200 мг 2–3 раза в день *per vag*. Сравнительный анализ влияния препаратов на основные биохимические показатели крови и исход беременности проводился соответственно в I и II триместрах для обоих препаратов и в III триместре для препарата Утрожестан.

В общесоматическом анамнезе у женщин основных групп имели место различные заболевания, среди которых можно назвать пиелонефрит, мочекаменную болезнь, хронический гастрит, гипертоническую болезнь. У 39% больных уровень гемоглобина в крови при поступлении был менее 110 г/л. Функциональное состояние печени оценивали по расширенной программе с определением биохимическими методами в крови содержания общего белка, альбуминов, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Статистическую обработку данных проводили путём вычисления средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m).

Достоверность различий средних величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели в I триместре беременности

При изучении белоксинтетической функции печени установлено, что начальное содержание общего белка у женщин основных групп снижено на 6,8% ($p < 0,05$) по сравнению с концентрацией его у здоровых женщин. Уровень АЛТ у женщин в основных группах был снижен на 23,7%, а уровень АСТ превышал таковой по сравнению с контрольной группой на 11,1% ($p < 0,05$). Исходная концентрация ЩФ в основных группах была снижена на 35,5% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Исходное значение показателя общего билирубина было практически идентично во всех группах и составило 9,5 мкмоль/л (рис. 2).

Изучаемые показатели во II триместре беременности

Анализ всех вышеперечисленных показателей во II триместре беременности выявил следующую динамику. Содержание общего белка у женщин основных групп было снижено на 3,6% ($p < 0,05$) относительно показателей в I триместре и осталось ниже на 15,2% ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. Уровень АЛТ у женщин в основных группах повысился на 20,4% по сравнению с I триместром ($p < 0,05$) и оставался выше на 28,5% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Аналогичные изменения происходили и с показателем АСТ, уровень которого превышал таковой по сравнению с I триместром на 12,0% ($p < 0,05$) и оставался ниже по сравнению с контрольной группой на 26,1% ($p < 0,05$). Концентрация ЩФ в основных группах во II триместре беременности повысилась на 45,4% по сравнению с показателями I триместра ($p < 0,05$) и на 22,1% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. И наконец, значение

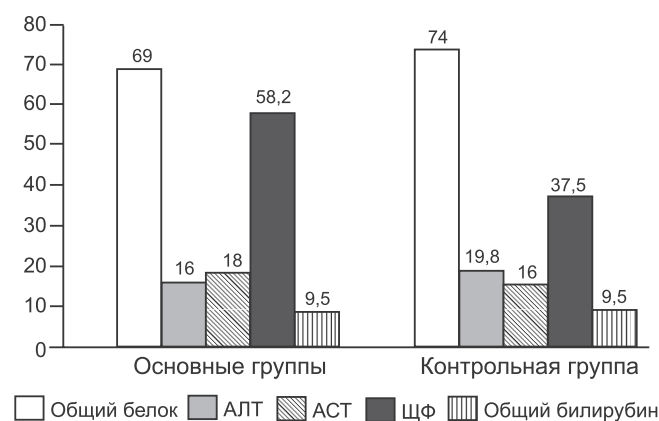


Рис. 2. Средние исходные значения показателей у беременных основных и контрольной групп в I триместре.

Здесь и на рис. 3, 4: общий белок — в г/л, АЛТ и АСТ — в Ед/л, ЩФ — в Ед/л, общий билирубин — в мкмоль/л.

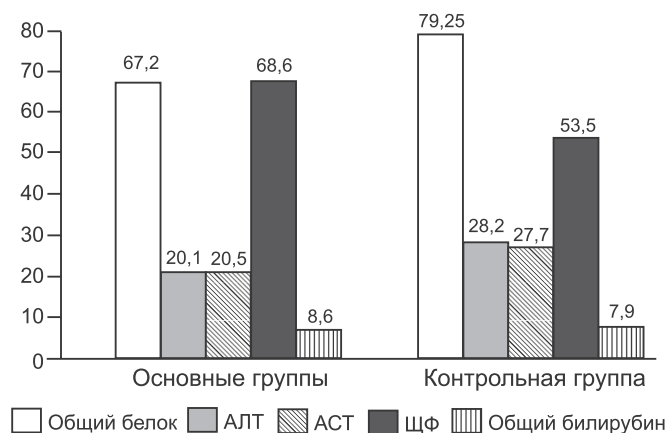


Рис. 3. Средние значения показателей у беременных основных и контрольной групп во II триместре.

показателя общего билирубина снизилось на 9,5% относительно I триместра ($p < 0,05$) и было на 8,2% выше ($p < 0,05$) показателя контрольной группы (рис. 3).

Подводя итоги сравнительного анализа влияния экзогенных гестагенов на гепатобилиарную систему беременных в I и II триместрах, можно отметить следующие закономерности. Незначительное снижение уровня общего белка во II триместре скорее всего связано с увеличением объема плазмы, которое происходит во время беременности.

Показатели АЛТ и АСТ немного повышались во II триместре у беременных во всех группах, но эти изменения были существеннее в группе пациенток, принимавших препарат Утрожестан. Однако абсолютные значения этих показателей оставались в пределах нормальных значений. Очевидных объяснений этому незначительному повышению активности сывороточной АЛТ и АСТ во II триместре нет, но, по всей видимости, это могло быть связано как с самой беременностью, так и с приёмом гормональных препаратов. Статистически значимым было увеличение уровня ЩФ во II триместре, причём значительно более выраженное у пациенток, принимавших препарат Утрожестан.

Исследуемые показатели в III триместре беременности

Анализ аналогичных показателей в III триместре беременности проводился только между группой пациенток, принимавших препарат Утрожестан до 37 недель беременности (основная группа), и контрольной группой в связи с тем, что применение Дюфастона в эти сроки не рекомендовано. Показатель общего белка у женщин основной группы снизился еще на 4,8% ($p < 0,05$) относительно показателей во II триместре и на 1,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Уровень АЛТ в основной группе увеличился на 59,2% ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем во II триместре и превысил на 52,5% ($p < 0,05$) показатели контрольной группы. Такая же динамика зафиксирована и с показателем АСТ, значение которого повысилось по сравнению с таковым во II триместре на 41,8% ($p < 0,05$) и на

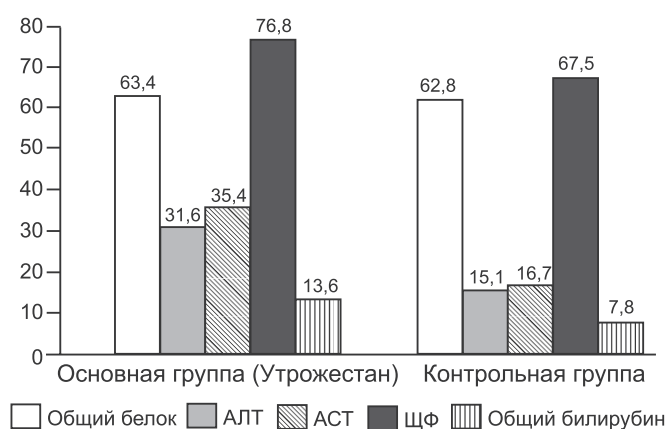


Рис. 4. Средние значения показателей у беременных, принимавших Утрожестан, и контрольной группы в III триместре.

52,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Показатель ЩФ в III триместре увеличился на 5,1% по сравнению с её уровнем во II триместре ($p < 0,05$) и на 12,1% относительно контроля ($p < 0,05$). Существенные изменения претерпели значения показателя общего билирубина, которые увеличились на 20,5% по сравнению с показателями II триместра ($p < 0,05$) и на 42,6% — с контрольной группой ($p < 0,05$) (рис. 4).

При анализе исхода беременности отмечалась следующая статистика. В группе пациенток, получавших Дюфастон, в 37 (71%) случаях имели место своевременные роды в сроки 38–40 нед, без осложнений. В 12 (23%) случаях выполнена операция кесарева сечения на сроках 28–40 нед, и в 3 (6%) случаях произошли преждевременные роды на сроках 23–31 нед.

У пациенток, получавших препарат Утрожестан, в 44 (88%) случаях имели место своевременные роды в сроки 38–40 недель, без осложнений. В 6 (12%) случаях выполнено кесарево сечение на сроках 28–40 недель. Случаев преждевременных родов не отмечено.

В группе пациенток, получавших комбинацию препаратов Дюфастон плюс Утрожестан, в 4 (80%) из 5 случаев имели место своевременные роды в сроки 38–40 нед, без осложнений. В 1 случае (20%) выполнена операция кесарева сечения на сроке 39 нед. Фактов преждевременных родов не отмечено.

В контрольной группе пациенток кесарево сечение выполнено 1 женщине (2,3%) из 43.

Заключение

В заключение следует отметить, что эффективность применения экзогенных гестагенов при различной этиологии невынашивания беременности не подлежит сомнению, но вопросы, касающиеся воздействия данных препаратов на гепатобилиарную систему, однозначно трактовать трудно. Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют об очевидных изменениях основных биохимических показателей крови именно у пациенток, получавших гормональную терапию, по сравнению с беременными контрольной груп-

пы. Однако эти изменения не были критичными и не выходили за рамки нормальных значений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 8-10 см. REFERENCES)

1. Анашкина Г.А., Торганова И.Г., Сперанская Н.В. Гормональная регуляция менструального цикла. В кн.: *Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы*. М.; 1986.
3. Селихова М.С., Вдовин С.В., Углова Н.Д. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (26): 1950-1.
4. Сидельникова В.М. *Эндокринология беременности в норме и патологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
5. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Рора Л.С., Демур Т.А., Файзуллин Л.З., Карнауков В.Н., Мандрыкина Ж.А. Роль прогестеронзависимой иммуномодуляции и рецептивности эндометрия в невынашивании беременности. *Проблемы репродукции*. 2009; (5): 59-62.
6. Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 23 (20): 1220-3.
7. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М.: Триада-Х; 2006.

REFERENCES

1. Anashkina G.A., Torganova I.G., Speranskaya N.V. Hormonal regulation of the menstrual cycle. In: *Methods for assessing the endocrine function of the reproductive system*. [Metody otsenki endokrinnoy funktsii reproduktivnoy sistemy]. Moscow; 1986. (in Russian)
2. Romero J., Rebarber A., Saltzman D.H., Schwartz R. et al. The prediction of recurrent preterm birth in patients on 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate using serial fetal fibronectin and cervical length. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207: 51-5.
3. Selikhova M.S., Vdovin S.V., Uglova N.D. Features of pregravid preparation in patients with a history of undeveloped pregnancy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2017; 25 (26): 1950-1. (in Russian)
4. Sidel'nikova V.M. *Pregnancy endocrinology in health and disease*. [Endokrinologiya beremennosti v norme i patologii]. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
5. Dobrokhotova Yu.E., Ozerova R.I., Rora L.S., Demura T.A., Fayzulin L.Z., Karnaukhov V.N., Mandrykina Zh.A. The role of progesterone-dependent immunomodulation and endometrial receptivity in miscarriage. *Problemy reproduktivnoy sistemy*. 2009; (5): 59-62. (in Russian)
6. Dobrokhotova Yu.E., Kerchelayeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. Preterm labor: analysis of perinatal outcomes. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2015; 23 (20): 1220-3. (in Russian)
7. Sidel'nikova V.M. *Habitual loss of pregnancy*. [Privychnaya poterya beremennosti]. Moscow: Triada-Kh; 2006. (in Russian)
8. Katz D., Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115 (Suppl. 2): ii75-ii88. doi: 10.1093/bja/aeu374.
9. Minami S., Shibata M., Matsuhashi T., Hiura M., Abe S., Harada M. Acute liver failure complicated with severe heart failure. *Intern. Med.* 2015; 54(19): 2443-7. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2913.
10. Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J., Rosedahl J.K., Yawn B.P., McKeon K., Hay J.E. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14(2): 287-94. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.022.

Поступила 12.02.2019

Принята к печати 18.03.2019