

Современные подходы к терапии невынашивания беременности



Сохранение репродуктивного здоровья населения и повышение рождаемости являются одними из ключевых задач российской демографической политики на период до 2025 г. Согласно статистике, в России каждая пятая желанная беременность прерывается, что в конечном счете может привести к тяжелым демографическим последствиям. Этой проблеме был посвящен семинар «Желанная беременность под угрозой? Международный опыт в решении проблемы», организованный компанией «Эбботт» 28 сентября 2011 г. Мероприятие, в котором приняли участие ведущие российские и зарубежные специалисты из Израиля и Украины, состоялось в рамках XII Всероссийского форума «Мать и дитя».

«Желанная беременность под угрозой? Международные опыт в решении проблемы»

Прогестагены в лечении угрозы прерывания беременности

Угрожающий аборт является причиной осложнения 20% всех беременностей. Как заметил в начале своего выступления профессор Говард КАРП (Howard Carp) (Израиль), основной вопрос заключается в том, могут ли прогестины оказаться эффективными при угрожающем выкидыше или кровотечении? Функции эндогенного прогестерона при беременности заключаются в следующем: он повышает вероятность имплантации, влияет на уровень цитокинов; ингибирует синтез IFN- γ и TNF- α , одновременно усиливая выработку IL-4 и IL-6; ингибирует активность NK-клеток в области фетоплацентарного ложа; ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты; способствует выработке асимметричных антител, «защищающих» беременность; снижает тонус миометрия; препятствует раскрытию шейки матки.

Основными причинами потери беременности являются патологический эмбрион (анатомические аномалии, несовместимые с жизнью, хромосомные аномалии) и «агрессивность» среды матери по отношению к плоду. Диагностика причин невынашивания, связанных с плодом, имеет определенные трудности. «Поскольку в 70% случаев имеет место пустое плодное яйцо, невозможно установить, имелись ли структурные аномалии у рудиментарного эмбриона. Эмбриоскопия является прогрессивным методом, однако она не всегда доступна, при ультразвуковом исследовании большинство аномалий проходят незамеченными. Кариотипирование abortированного плода не проводится, в связи с этим диагноз не устанавливается», – уточнил профессор Г. Карп.

Какие прогестагены следует использовать для вспомогательной терапии? По мнению докладчика, дидрогестерон (ретропрогестерон) обладает многочисленными преимуществами перед собственно прогестероном в плане фармакокинетических параметров, безопасности, переносимости и удобства применения. Дидрогестерон аналогичен по структурным и фармакологическим свойствам натуральному прогестерону, применяется перорально, обладает хорошей биодоступностью, более высоким сродством к рецепторам, чем прогестерон, не оказывает андрогенного влияния на плод, не ингибирует образование прогестерона в плаценте, обладает высоким профилем безопасности.

В подтверждение более значимой эффективности дидрогестерона в лечении угрозы прерывания беременности профессор Г. Карп привел результаты нескольких международных рандомизированных исследований. В исследовании М.Н. Омар и соавт. (2005)¹ частота успешной беременности была значительно выше у пациенток, принимавших дидрогестерон, по сравнению с больными, которым был назначен постельный режим. Абсолютное преимущество дидрогестерона



Профессор Говард Карп (Howard Carp)

составило 8,9%. В исследовании К. Czajkowski и соавт. (2007)² пероральный дидрогестерон сравнивался с вагинальным микронизированным прогестероном. Абсолютное преимущество дидрогестерона составило 5,7%. В двух крупных исследованиях эффективности дидрогестерона в сравнении с консервативным лечением – R.U. Pandian (2009)³ и M.Y. El-Zibdeh, L.T. Yousef (2009)⁴ – было продемонстрировано статистически значимое уменьшение числа выкидышей на фоне терапии дидрогестероном. Абсолютное преимущество дидрогестерона, по данным исследования R.U. Pandian (2009)³, составило 15,9%. Результаты наблюдений за матерью и плодом показали, что у матерей не наблюдалось значимых побочных эффектов, не было ни одного случая внутриутробной гибели плода или врожденных аномалий развития.

В заключение профессор Г. Карп констатировал: «Мы понимаем, что угрожающий выкидыш – это психологический стресс. Однако прогестагены могут предотвратить выкидыш – доказано, что дидрогестерон препятствует переходу угрожающего выкидыша на свершившийся. Именно поэтому на вопрос – стоит ли применять прогестагены для лечения угрозы прерывания беременности – я отвечаю, что использовать их необходимо».

¹ Omar M.H., Mashita M.K., Lim P.S., Jamil M.A. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 97. № 5. P. 421–425.

² Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M., Szczecina R., Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87. № 3. P. 613–618.

³ Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience // Maturitas. 2009. Vol. 65. Suppl. 1. P. S47–S50.

⁴ El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage // Maturitas. 2009. Vol. 65. Suppl. 1. P. S43–S46.

акушерство

XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Эбботт»

Профилактика осложнений беременности

Академик Владимир Николаевич СЕРОВ (руководитель отделения восстановительного лечения ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», президент Российского общества акушеров-гинекологов, д. м. н.) в своем выступлении рассмотрел возмож-



Академик В.Н. Серов

ности медицинской помощи в плане профилактики осложнений при беременности. Во время беременности происходит перестройка иммунной и эндокринной систем, возникают системно-воспалительные реакции. Благополучие иммунитета определяется соотношением цитокинов провоспалительного и противовоспалительного действия. Преобладание провоспалительных цитокинов вызывает целый ряд скрытых патологических состояний, как, например, нарушение гемостаза, патология плаценты. «Если возникают такие осложнения, как гестоз, преэклампсия, кровотечения, то системно-воспалительные реакции в конечном итоге приводят к полиорганной недостаточности. А начинается этот процесс с оксидативного стресса», – уточнил докладчик.

При беременности в организме женщины возникают серьезные изменения и метаболические сдвиги для обеспечения вынашивания и рождения ребенка: соматотропин и кортизол снижают чувствительность мышечной ткани к инсулину, развивается инсулинорезистентность, увеличивается запас жира, изменяется гемостаз, иммунитет. Эндотоксин, выявляемый во время беременности, является несомненным признаком синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). У женщин с нормальной беременностью синдром системного воспалительного ответа оста-

ся компенсированным. К факторам декомпенсации ССВО относятся анемия, дефицит витаминов, хроническая инфекция, психологические сложности, неблагоприятная экологическая обстановка, экстрагенитальные заболевания. В таких условиях оксидативный стресс прогрессирует и приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Профилактика возможных осложнений заключается, в первую очередь, в оптимизации условий жизни беременной женщины, использовании антиоксидантов, прогестагенов, среди которых одним из наиболее эффективных является Дюфастон® (дидрогестерон). Дюфастон® – это высокоселективный прогестаген, который используется при гинекологических заболеваниях широкого спектра и в акушерской практике. По словам академика В.Н. Серова, особенностью Дюфастона является его высокое сродство к прогестероновым рецепторам (в 1,5 раза выше, чем у прогестерона). Он обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, не подавляет синтез половых и стероидных гормонов, создает максимально благоприятные условия для зачатия, при этом активен в более низких дозах по сравнению с другими прогестинами. Во время беременности под влиянием прогестерона образуется прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который определяет состояние иммунотолерантности во время беременности. Дюфастон® увеличивает синтез РИВФ, блокирует воспалительный ответ эндометрия, сохраняет беременность.

Согласно заключению правления Российского общества акушеров-гинекологов, дидрогестерон (Дюфастон®) – высокоселективный прогестин, безопасный в отношении формирования половой системы плода и полового поведения будущего ребенка. Дидрогестерон лишен прокоагуляционной активности, не влияет на свертывающую систему беременной. Благодаря высокому сродству с рецепторами прогестерона он обеспечивает высокую клиническую эффективность в минимальных дозировках.

акушерство



«Желанная беременность под угрозой? Международные опыт в решении проблемы»

Спорные вопросы гормональной терапии в акушерской практике

По мнению профессора Виктории Федоровны НАГОРНОЙ (Одесский государственный медицинский университет, д. м. н., Украина), препараты, которые назначаются с лечебно-профилактической целью для сохранения беременности, должны применяться по строгим показаниям. «Прогестерон – гормон успешной беременности. Именно он готовит эндометрий к имплантации, обеспечивает рост и развитие миометрия, его васкуляризацию, обеспечивает состояние покоя за счет нейтрализации действия окситоцина, ингибирует активность простагландинов, способствует выработке ряда эндометриальных белков, таких как утероглобин, плазменный протеин и эндометриальный секреторный протеин», – пояснила докладчица.

Одной из важных функций эндогенного прогестерона является обеспечение иммуносупрессии. Он также регулирует маточно-плацентарный кровоток. К прогестерон-зависимым клиническим проблемам во время беременности, как известно, относятся самопроизвольный аборт и преждевременные роды. Риск самопроизвольного аборта, невынашивания беременности повышается с возрастом (старше 33 лет), у женщин с низким индексом массы тела (ИМТ < 20), низким уровнем прогестерона в сыворотке (< 12 нг/мл). В случаях последующей потери беременности отмечается высокая степень стресс-индукции и снижение концентрации прогестерон-индуцированного блокирующего фактора.



Профессор В.Ф. Нагорная

«Факторы риска наиболее четко выражены у женщин в период 4–7 недель гестации. В этот период мы задаемся вопросом: сохранять или не сохранять беременность, назначать или не назначать препараты?» – подчеркнула В.Ф. Нагорная. Беременность – это аллогенная иммунная реакция. Прогестерон защищает аллогенный зародыш от иммунологического отторжения. Нормальное развитие беременности зависит от состояния маточно-плацентарного кровотока, который связывает организмы матери и плода. Его формирование начинается с момента имплантации зародыша в слизистую оболочку матки (на 7–10-й день после зачатия). Нарушения маточно-плацентарного кровотока играют основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности.

Профессор В.Ф. Нагорная особо отметила, что при привычном невынашивании лечение прогестагенами приводит к существенному снижению частоты самопроизвольных выкидышей по сравнению с группой, которая принимала плацебо, и пациентами, не получавшими лечения.

На сегодняшний день для лечения угрозы выкидыша, привычного невынашивания в акушерской практике зачастую используются прогестагены. Доказано, что прогестагены безопасны во время беременности – сведения о возможном отрицательном влиянии прогестагенов на здоровье матери и/или плода отсутствуют.

Дидрогестерон (Дюфастон®), являясь синтетическим аналогом прогестерона, обладает более высокой биодоступностью, его терапевтическая доза в 10–20 раз меньше, чем у микронизированного прогестерона, ниже и метаболическая нагрузка. Дидрогестерон отличается высокой селективностью – он связывается только с прогестероновыми рецепторами. Высокая селективность вводимого извне гестагена имеет принципиальное значение, так как для сохранения беременности необходим только прогестагенный

акушерство

XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Эбботт»

эффект и активация только определенной группы рецепторов. У дидрогестерона сила связи с прогестероновыми рецепторами более высокая, чем у прогестерона. Иммуномодулирующий эффект дидрогестерона (Дюфастона) был доказан в ходе исследования Юлии Шекерес-Барто (J. Szekeres-Bartho), проведенного в лаборатории г. Пеш⁵. Из группы прогестагенов подобные исследования проведены только относительно дидрогестерона (Дюфастона). Клинический эффект Дюфастона обеспечен, прежде всего, увеличением содержания РВФ. Дидрогестерон улучшает маточно-плацентарный кровоток за счет повышения уровня оксида азота. По данным ряда авторов, он эффективен при невынашивании, обусловленном тромбофилией, гиперандрогенией, при угрозе прерывания, вызванной аллоиммунными нарушениями и т. д.

Инфекционно-воспалительный фактор самопроизвольных потерь беременности: пути терапии

До недавнего времени роль инфекционно-воспалительного фактора рассматривалась как значимая лишь в связи с поздними потерями беременности, а его участие в поражении эмбриона на ранних этапах беременности считалось весьма сомнительным. «Но затем стало известно, что инфекционно-воспалительные нарушения индуцируют те процессы в эндометрии, которые препятствуют нормальной имплантации. Согласно данным исследований, у больных с привычным выкидышем вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 70% случаев, порядка 30% всех преждевременных родов обусловлено инфекционно-воспалительным фактором. Среди женщин с родами до 30 недель беременности гистологически верифицированный хориоамнионит отмечен в 80% случаев. Почему это важно? Потому что те женщины, которые дают ранние потери плода, в последующем могут дать преждевременные роды. Именно поэтому у нас должно быть полное понимание необходимости предгестационной подготовки на самых ранних этапах», – отметила в начале своего выступления Нана Картлосовна ТЕТРУАШВИЛИ (руководитель отделения профилактики и терапии невынашивания беременности ФГУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова», д. м. н.). Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), включающие инфекционные забо-

Подождивая вышесказанное, профессор В.Ф. Нагорная констатировала: «Дидрогестерон – высоко-селективный прогестин с высоким профилем безопасности, в том числе в отношении формирования половой системы плода и полового поведения будущего ребенка. Дидрогестерон лишен прокоагуляционной активности, не влияет на свертывающую систему беременной. Благодаря высокому сродству с рецепторами прогестерона он обеспечивает высокую клиническую эффективность в минимальных дозировках». По мнению В.Ф. Нагорной, чрезвычайно важно не назначать прогестины шаблонно, без показаний, не применять несколько прогестинов одновременно. Длительность назначения необходимо контролировать клиническими и параклиническими показателями.



Д. м. н. Н.К. Тетруашвили

левания верхних отделов генитального тракта, могут привести к таким серьезным последствиям, как бесплодие, болевой синдром, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода. Этиология ВЗОМТ – это далеко не всегда специфичная инфекция. Помимо возбудителей, передаваемых половым путем, она в 25–60% случаев представлена аэробно-анаэробными ассоциациями. Повышенное количество патогенных микроорганизмов, нарушение микроценоза влагалища привлекают в очаг воспаления различные провоспалительные цитокины, в совокупности эти изменения могут привести к эндометриту. «На таком фоне имплантация, безусловно, представляет большие сложности. Кроме того, при длительном течении эндометрита, воспалительных заболеваний органов малого таза создаются условия для формиро-

⁵ Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion // Am. J. Reprod. Immunol. 2005. Vol. 53. № 4. P. 166–171.



«Желанная беременность под угрозой? Международным опытом в решении проблемы»

вания аутоиммунного процесса, синдрома аутоиммунных репродуктивных нарушений», – уточнила Н.К. Тетруашвили.

Лечение вне беременности при наличии инфекционно-воспалительного процесса представляет собой терапию абсолютных патогенов и нормализа-

При бактериальном вагинозе на первом этапе проводится антибактериальная терапия, на втором – нормализация pH влагалища с помощью препарата Вагинорм-С®.

Вагинорм-С® позволяет поддерживать оптимальный pH влагалища и способствует росту лактофлоры.

цию микрофлоры влагалища. При бактериальном вагинозе на первом этапе назначается антибактериальная терапия, на втором – нормализация pH влагалища с помощью препарата Вагинорм-С®. «Вагинорм-С® позволяет поддерживать оптимальный pH влагалища и способствует росту лактофлоры. Результаты плацебоконтролируемых исследований показали, что при назначении препарата Вагинорм-С® происходит нормализация микрофлоры влагалища, таким образом, с его помощью можно эффективно лечить бактериальный вагиноз. На ранних сроках беременности до 16 недель Вагинорм-С® является препаратом выбора для лечения бактериального вагиноза, поскольку применение метронидазола в I триместре беременности считается нецелесообразным. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом на поздних сроках беременности Вагинорм-С® может использоваться после терапии метронидазолом», – пояснила докладчик.

Первый этап предгестационной подготовки включает выявление и лечение инфекционно-воспалительных процессов. Н.К. Тетруашвили, ссылаясь на данные проведенного в клинике исследования, включившего 233 женщины с привычным выкидышем, отметила, что только у 30% женщин была диагностирована нормальная микрофлора влагалища, у 35% отмечался вагинит, у 30% – бактериальный вагиноз. По словам докладчика, тактика предгестационной подготовки таких пациенток должна включать 3 этапа терапии: во-первых, назначение препарата с антианаэробной активностью; во-вторых, – антибактериального препарата; в-третьих, нормализацию микрофлоры вла-

галища, в том числе оптимального pH среды препаратом Вагинорм-С®.

Лечение инфекционно-воспалительных процессов у женщин после внутриматочных вмешательств предполагает дополнительный, четвертый этап гормональной терапии эстроген-гестагенными препаратами. Женщинам после операции по поводу удаления внутриматочной перегородки, рассечения синехий, выскабливаний, с недостаточной трансформацией эндометрия для подготовки к беременности обязательно назначают циклическую гормональную терапию по схеме: эстрогены + Дюфастон® 10 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 месяцев. Дюфастон® обладает широким спектром иммунологических эффектов. Он подавляет киллерные реакции отторжения в эндометрии и децидуальной ткани, улучшает распознавание фетальных антигенов через систему HLA-G.

«При ведении I триместра беременности у женщин с компрометированным эндометрием мы считаем необходимой гормональную поддержку Дюфастоном до 16–18 недель беременности. В среднем доза должна составлять от 20 до 40 мг в сутки с постепенной отменой», – подчеркнула Н.К. Тетруашвили. В первом триместре следует осуществлять обязательный контроль инвазий трофобласта методом УЗИ, использовать ЛИТ при неоднократных предшествующих неудачах от одного и того же партнера, проводить гемостазиологическое исследование и коррекцию тромбофилических нарушений. ❁

Заключение

Резюмируя данные, представленные в выступлениях спикеров семинара, можно сделать следующие выводы: Дюфастон® (дидрогестерон) является высокоселективным прогестагеном, который по своему воздействию на организм максимально приближен к естественному прогестерону; по сравнению с другими прогестинами он активен в более низких дозах и селективно взаимодействует только с рецепторами к прогестерону; Дюфастон® стимулирует выработку PIVF, блокирует синтез провоспалительных цитокинов и переключает иммунный ответ матери в направлении сохранения беременности. Дюфастон® эффективен при терапии привычного выкидыша и угрожающего аборта.

Вагинорм-С® снижает pH во влагалище до физиологической нормы, что считается обязательным условием нормализации биоценоза влагалища как при лечении инфекции, так и для коррекции дисбиотических состояний. На ранних сроках беременности до 16 недель Вагинорм-С® является препаратом выбора для лечения бактериального вагиноза.