

# ОСЛОЖНЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ТЕРАПИЯ

29 мая 2009 г. в рамках II Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы» состоялся научный симпозиум «Осложненная беременность: терапия ради здоровья будущего малыша», организованный компанией «Солвей Фарма».



## ПРИМЕНЕНИЕ ДЮФАСТОНА В ЛЕЧЕНИИ

Сегодня мы поговорим о препаратах прогестерона (гестагенах) и их применении в акушерской практике.

У гинекологов иногда возникает представление о том, что один прогестерон может быть безболезненно заменен другим. Однако

каждый лекарственный препарат, который содержит прогестерон, уникален и имеет свою точку приложения.

Все препараты прогестеронов получают из растительного сырья. Однако говорить о натуральности этих препаратов не совсем правильно. Полученный из растительного сырья диосгенин путем сложного химического синтеза превращается в прогестерон. Затем добавляется еще одно звено синтеза – длительное облучение прогестерона ультрафиолетом. В результате получают новый препарат – дидрогестерон (Дюфастон®), биологическая доступность которого увеличивается в 10-20 раз по сравнению с его предшественником – прогестероном.

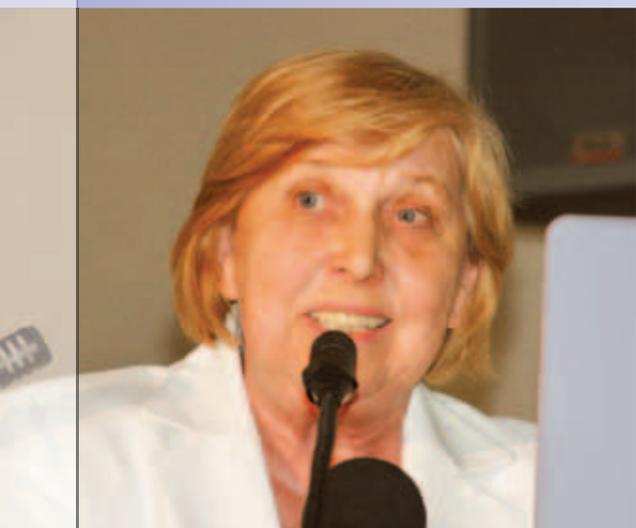
К сожалению, молекула прогестерона при пероральном применении активно метаболизируется в печени, прежде чем достигает органов-мишеней, что вызывает побочные эффекты.

Дюфастон® метаболизируется в печени минимально, причем при метаболизме образуется всего

один основной активный метаболит – дигидродидрогестерон. Этот метаболит обладает исключительно прогестагенными свойствами и у него отсутствуют нежелательные эффекты, присущие метаболитам других гестагенов. Дюфастон® высоко специфичен в отношении прогестероновых рецепторов (см. таблицу). При этом прогестерон имеет связывающую способность 50, дидрогестерон – 75. Кроме того, дидрогестерон не взаимодействует с глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами, что определяет его безопасность для матери и плода.

Дюфастон® существенно отличается от других прогестининов. Он обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не вызывает изменений в системе гемостаза, не блокирует овуляцию.

Несомненно важным является иммуномодулирующее действие прогестероновых препаратов,



**В.М. Сидельникова**, д.м.н., профессор  
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова

# РАДИ ЗДОРОВЬЯ БУДУЩЕГО МАЛЫША

применяемых в акушерской практике. При патологическом течении ранних сроков беременности иммунный ответ матери в отношении плода реализуется через Th-лимфоциты первого типа, которые продуцируют огромное количество провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь

гиперпролактинемия, гипотиреоз. В зависимости от типа нарушений должен быть разный подход к подготовке и ведению беременности. Примерно у 25% женщин с привычной потерей беременности наблюдаются сочетанные патологии. При обследовании по тестам функциональной диагностики у 85%

того, целесообразна профилактика плацентарной недостаточности. Очень часто недостаточность лютеиновой фазы обусловлена хроническим эндометритом с высоким уровнем NK-клеток, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, наличием сенсibilизации к прогестерону.

**Таблица. Связывающая способность гестагенов по отношению к различным стероидным рецепторам (P) (Wolf A., 2002)**

Гестагены	Р.прогестерона	Р.андрогенов	Р.эстрогенов	Р.глюкокортикоидов	Р.минералкортикоидов
Прогестерон	50	–	–	10	100
Дидрогестерон	75	–	–	–	–
Левоноргестрел	150	45	–	2	70
Норэтистерон	75	15	–	–	–

## ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

обладают прямым эмбриотоксическим действием и ограничивают рост и развитие трофобласта. В результате на УЗИ видно образование ретрохориальных гематом на ранних этапах беременности с последующим формированием первичной плацентарной недостаточности. Мощным иммуномодулятором в такой ситуации является именно Дюфастон®, который увеличивает синтез PIBF (прогестерон-индуцированного блокирующего фактора) и модулирует иммунный ответ в матери в направлении сохранения беременности.

Привычное невынашивание беременности нередко обусловлено тромбофилическими нарушениями. В этом случае необходимо уточнить причину тромбофилии, восстановить гемодинамику применением вазоактивных препаратов.

Также необходимо уточнить источник гормональных нарушений. Это может быть гиперандрогения надпочечникового генеза, гиперандрогения яичникового генеза,

женщин при невынашивании беременности наблюдается недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Гормонально обусловленная НЛФ связана с гипоэстрогенией на этапе развития доминантного фолликула. Существует определенная тактика подготовки к беременности женщин при гормонально обусловленной НЛФ. В практике нашего отделения мы используем циклическую гормональную терапию (2-3 цикла) с последующей стимуляцией овуляции: Фемостон® 2/10 с 1-го дня цикла, с 16 по 26 день целесообразно добавить Дюфастон® 10 мг.

Когда проводится такая терапия, то необходима поддерживать этих женщин и во время беременности, потому что при стимуляции овуляции и хорошем фолликулогенезе будет избыток эстрогенов, и будет не хватать прогестерона, т.к. невозможно полностью нормализовать показатели, довести их до совершенно здорового состояния у этих женщин. В этом случае мы рекомендуем Дюфастон® 10 мг 2-3 раза до 16-20 недель беременности. Кроме

Важно отметить, что при хроническом эндометрите не меняется архитектура эндометрия, однако рецепторный баланс эндометрия и страдает рецепторный аппарат. В результате даже при нормальном уровне прогестерона адекватной ответной реакции эндометрия не будет. В этом случае необходимо восстановить рецептивность эндометрия (физиотерапия, игло-рефлексотерапия) и только потом назначать циклическую гормональную терапию. В случае хронического эндометрита назначают антибактериальную терапию, физиотерапию, а затем – гормональную терапию – Дюфастон® на вторую фазу менструального цикла, а затем до 16-20 недель беременности.

Итак, Дюфастон® способствует сохранению беременности, формированию нормального кровообращения в системе мать-плод и профилактике фетоплацентарной недостаточности. 



**Н.В. Башмакова,**  
д.м.н., профессор главный акушер-гинеколог  
Уральского федерального округа

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

беременности относят социально-биологические проблемы, экстрагенитальную патологию, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, который должен быть тщательно проанализирован, и осложненное течение предыдущих беременностей.

Говоря об основных причинах невынашивания беременности, следует иметь в виду, что обычно акушеру-гинекологу приходится сталкиваться с целым комплексом причин. Итак, выделяют следующие причины невынашивания беременности: генетические, эндокринные, патологии матки, инфекционные, тромбофилические и иммунологические осложнения.

**Эндокринная патология** – это краеугольный камень невынашивания беременности. Особенно это связано с недостаточным уровнем прогестерона во второй фазе менструального цикла, что в результате приводит к запоздалой имплантации или ее отсутствию. В этом случае малые дозы Дюфастона (10 мг 2 раза в сутки) запускают механизмы, которые способствуют сохранению и нормальному прогрессированию беременности.

**Иммунологические причины невынашивания беременности.**

При АФС происходит активация реакции внутреннего звена гемостаза, что приводит к патологической активации внутрисосудистого свертывания крови и формированию микротромбоза в сосудах плацентарного русла, нарушается кровоснабжение матка-плацента-плод.

При наличии иммунологических факторов невынашивания беременности применяется плазмаферез (при появлении признаков эндотоксикоза). Кроме того, используются низкомолекулярные гепарины и иммуноцитотерапия лимфоцитами доноров.

Мы применяем иммуноцитотерапию и видим очень хороший эффект только в тех случаях, когда доказана гистосовместимость по системе HLA более, чем по двум антигенам.

**Инфекционные причины невынашивания беременности.**

На раннем сроке беременности мы лишены возможности воздействовать на инфекции, поэтому выявлять и лечить инфекционные заболевания необходимо до наступления беременности. Особенно опасными для беременных являются вирусы герпетической группы – ЦМВ и ВПГ. И если в отношении герпеса у нас есть современные эффективные препараты – ацикловер, за избрание которого ученые получили Нобелевскую премию, то в отношении цитомегаловирусной инфекции пока такого препарата нет.

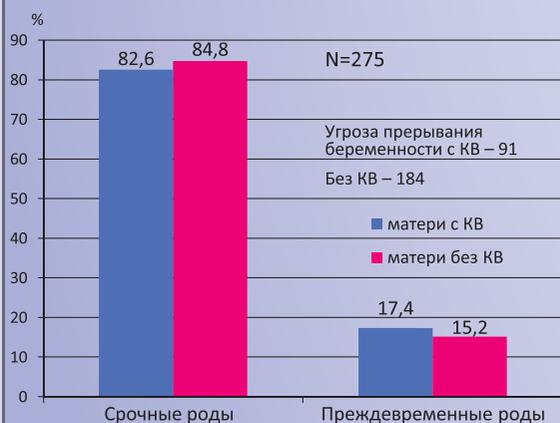
**К маточным причинам невынашивания беременности** относят, в первую очередь, пороки развития матки, истмико-цервикальную недостаточность, опухоли матки, генитальный инфантилизм, нарушение механизма трансформации эндометрия функционального и органического генеза и др. Существует определенный алгоритм ведения беременности при аномалиях развития матки. В I триместре назначается поддерживающая гормональная терапия (Дюфастон®). Во II триместре: оценка риска ИЦН (26-18 недель); коррекция ИЦН (до 22 недель); оценка фетоплацентарного комплекса (20-24 недели). В III триместре – выбор оптимального метода и срока родоразрешения. Если эта схема ведения беременности применена, то перинатальные исходы у женщин с аномалиями матки по данным наших данных – и по невынашиванию, и по преждевременным родам – улучшаются в три раза.

В Уральском НИИ Охраны материнства и младенчества было проведено исследование, целью которого было проследить здоровье новорожденных от женщин с преодоленным невынашиванием.

В нашей клинике одновременно лежат 110 беременных, из них 70% – с той или иной степенью угрозы прерывания беременности. Результаты преодоленного невынашивания представлены на рисунке 1. С 2002

По данным Р. Benstein, на выхаживание новорожденного с экстремально низкой массой тела (до 1000 г) затрачивается 150 тыс. долларов, но выживают только 44%. Стоимость выхаживания ребенка с массой 1100 г значительно снижается – она составляет 30 тыс. долларов, выживаемость таких детей сегодня не только в зарубежных, но и в российских клиниках, составляет 97%. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности. Эти цифры позволяют сделать вывод о том, что проблемы преодоления невынашивания беременности приобретают социальную значимость.

К факторам риска невынашивания



**Рисунок 1. Результаты преодоленного невынашивания**

# ПРЕОДОЛЕННОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ

по 2004 г. в исследование было включено 275 женщин, среди них 91 пациентка – с угрозой прерывания беременности с кровянистыми выделениями (КВ), 184 – без кровянистых выделений.

Нами использовался дидрогестерон (Дюфастон®) по обычной схеме (рисунок 2). То есть, при выраженной угрозе, если она сопровождалась кровянистыми выделениями, это была ударная доза – в первые сутки 40 мг, затем переходили на поддерживающую дозировку (20 мг в сутки), как правило, до 16 недель. То есть, сам показатель выраженной угрозы диктует необходимость пролонгированного применения Дюфастона.

В результате, при одинаковом лечении, мы получили примерно одинаковые результаты преодоления невынашивания беременности как в группе женщин с КВ, так и без КВ (рисунок 1).

За этот период от матерей с кровянистыми выделениями родилось 82,6% доношенных детей, от матерей без кровянистых выделений – 84,8% (рисунок 3). То есть мы имеем примерно одинаковый показатель. То же самое можно сказать и о показателе недоношенных детей – 17,4% и 15,2% соответственно. Но если говорить о степени недоношенности, то от матерей с КВ, несмотря на то что у них терапия гормональной поддержки была более основательной, детей с массой менее 1,5 кг родилось больше, чем в группе без КВ (8,7% и 2,5% соответственно).

Следовательно, если кровянистые выделения в целом на соотношение доношенных и недоношенных детей не оказывают серьезного влияния, то на степень недоношенности их влияние гораздо ощутимее.

Следующий этап нашего исследования – заболеваемость новорожденных в неонатальный период и состояние здоровья детей раннего возраста (3 года).

В три года мы оценили состояние здоровья 102 детей. 95-98% трехлетних детей, рожденных от женщин с преодоленным невынаши-

ванием, соответствует в развитии своему возрасту. Мы боролись за здоровых детей – у женщин с кровянистыми выделениями их 95,6%, у женщин без кровянистых выделений – 98,7% в три года. Поэтому, когда возникает угроза прерывания беременности, я вас призываю лечить таких женщин. Все разговоры о том, что дидрогестерон напрямую связан с формированием пороков развития, научно необоснованны. Мы считаем, что комплексное лечение угрозы прерывания беременности с применением дидрогестерона (Дюфастона) позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока у 85% женщин. В группе женщин с максимальной манифестацией угрозы прерывания беременности удельный вес глубоконедоношенных детей достоверно выше. Ранняя неонатальная заболеваемость новорожденных от женщин с преодоленным невынашиванием составляет только 34%, это неплохой результат. Основной патологией является церебральная ишемия II степени и синдром задержки развития плода. Но к 3 годам жизни физическое развитие этих детей соответствует возрасту у 98%. Применение Дюфастона для лечения угрозы невынашивания беременности в ранние сроки по-

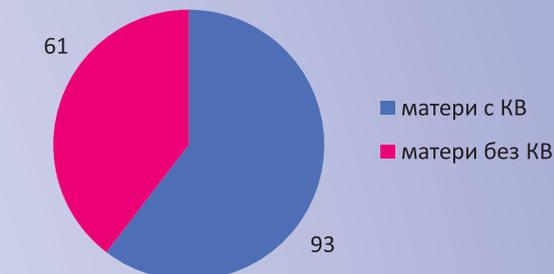
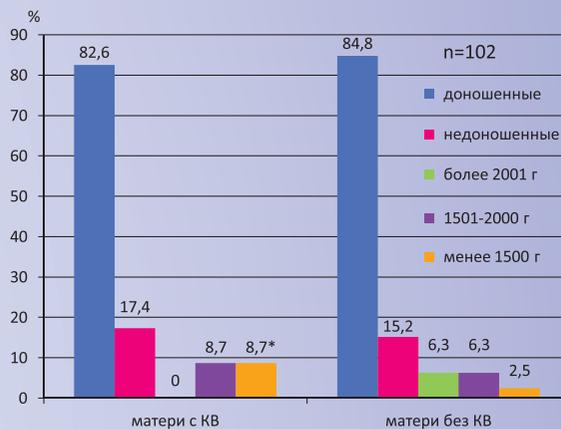


Рисунок 2. Применение дидрогестерона, %



\* p<0.05

Рисунок 3. Характеристики новорожденных

зволяет сохранить желанную беременность. На состоянии здоровья детей в большей степени влияет тяжесть симптомов угрозы прерывания беременности. **ЭФ**

