

# Мировой опыт в гормональной терапии невынашивания беременности

В Украине при поддержке компании Abbott с 11 по 13 марта проведен цикл конференций под названием «Основы сохранения жизни». Научные собрания прошли в городах Донецке, Харькове и Киеве.

Наряду с ведущими украинскими специалистами в работе киевской конференции принял участие Бруно Люненфельд, почетный профессор факультета естественных наук Университета им. Бар-Илана (Израиль), член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Всемирной федерации фертильности (IFFS), Европейского общества акушеров-гинекологов.

Профессор Б. Люненфельд знаменит новаторской работой в области репродуктивной медицины. В 1960 г. описал клиническое использование менопаузального гонадотропина человека. Его исследовательская группа была первой, которой в 1967 г. удалось достичь развития беременности в результате применения менопаузального гонадотропина человека, продемонстрировав связывание хорионического гонадотропина (ХГЧ) с рецепторами лютеинизирующего гормона (ЛГ) в клетках желтого тела яичников. В 1975 г. ученые под руководством Люненфельда первыми применили гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) для индукции овуляции, после которой развилась беременность во время цикла, стимулированного с помощью ХГЧ. Область его исследований включает в себя физиологию и патологии репродуктивной функции мужчин и женщин, стимуляторы, модуляторы и регуляторы половых стероидных гормонов, сперматогенеза, сперматогенеза, фолликулогенеза и овуляции, а также механизм действия гонадотропинов, ГнРГ и факторов роста на экспрессию генов и стероидогенез.



В г. Киеве профессор Люненфельд представил доклад о роли прогестагенов в имплантации и первом триместре беременности.

— Первая возможность изучить физиологию функционирования желтого тела и недостаточности лютеиновой фазы цикла появилась 60 лет назад, затем были получены первая удачная индукция овуляции и последующая беременность у женщины с гипогонадотропным бесплодием.

Для этого была использована методика непрерывного режима «шаг вперед — шаг назад». Падение уровня прегнандиола и эстрогенов через 5 дней трактовалось как недостаточность функции желтого тела, что корректировалось введением 5000 МЕ ХГЧ.

С целью контроля эстрогенов и прогестерона приходилось прибегать к рутинному суточному сбору мочи до конца беременности. Мониторинг уровня эстрогенов осуществлялся с целью контроля за динамикой роста фолликулов. Мониторинг уровня прогестерона осуществлялся опосредованно путем контроля продукта его обмена прегнандиола.

Однако уже во втором клиническом случае введение ХГЧ в целях коррекции ведения уровней прогестерона и эстрогенов оказалось неэффективным. Данное явление получило название лютеиновой недостаточности (ЛН). Первая попытка лечения ЛН проведена при помощи комбинации эстрогена и прогестерона, однако, несмотря на повышение сыровоточного прегнандиола, сохранить беременность не удалось.

В процессе дальнейших попыток проведения коррекции ЛН при беременности было предложено использовать препарат синтетического прогестерона, молекула которого не метаболизируется в прегнандиол. В начале 1960-х гг. в поле зрения ученых попал препарат прогестерона дидрогестерон.

Дидрогестерон синтезирован в 1950 г. в результате ультрафиолетового облучения прогестерона в течение 6 мес. Полученный стереоизомер прогестерона под влиянием метаболизма преобразуется в активный метаболит (20-дигидродидрогестерон), обладающий

исключительно прогестагенной активностью (в 20 раз сильнее прогестерона), что позволяет существенно снизить дозу препарата и избежать значительной стероидной нагрузки на печень.

Препарат получают из натуральных растительных источников. Он эффективен при пероральном приеме и обладает высоким сродством к прогестероновым рецепторам. В отличие от других прогестагенов (включая прогестерон), дидрогестерон не вызывает андрогенных нежелательных эффектов у матери, маскулинизацию у плодов женского пола или развитие гипоспадии у плодов мужского пола. Благодаря высокой селективности в отношении прогестероновых рецепторов дидрогестерон эффективен при пероральном применении в низких дозах, не оказывает эстрогенного, андрогенного, анаболического, термогенного и минералокортикоидного действия, не влияет на метаболизм углеводов. Дидрогестерон является одним из основных прогестагенов, применяемых в гинекологической практике.

Согласно последним научным данным, прогестагены необходимы для подготовки эндометрия к имплантации (секреторным изменениям) и децидуализации эндометрия. Наиболее масштабные научные работы проводятся по изучению иммунологического влияния этой группы препаратов. Прогестагены принимают участие в регуляции клеточного иммунитета и действуют как иммуностероиды, обеспечивая иммунолентантность матери к плоду и контролируют состояние местного иммунного окружения, направленного на сохранение беременности, за счет выработки лимфоцитами белка — прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (PIBF), который предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт.

Кроме того, прогестины предупреждают гипертонус матки и несостоятельность шейки матки, а также улучшают маточный кровоток.

Таким образом, прогестины нашли широкое применение при лечении и профилактике невынашивания беременности.

Необходимо также учитывать сложности диагностики недостаточности прогестерона из-за пульсирующего характера его секреции. По данным Abraham и соавт. (1974), различия показателей уровня прогестерона могут быть десятикратными, поскольку забор крови мог быть осуществлен либо на высоте пика секреции, либо в период наиболее низкой концентрации.

Кроме того, установлено, что уровни гормонов могут быть в норме, но возможны гистологические нарушения, обусловленные недостаточным количеством прогестероновых рецепторов. На уровень прогестерона также оказывают аномалии эмбриона, которые ассоциированы с низкими показателями ХГЧ, что приводит к уменьшению его синтеза. Следовательно, диагноз и лечение ЛН должны быть эмпирическими.

Но зачастую прогестероновая недостаточность является, скорее, механизмом, а не причиной выкидыша. Поэтому важно ответить на два принципиальных вопроса: следует ли восполнять дефицит прогестерона? Если да, то какой прогестаген выбрать?

Не вдаваясь в подробности научных дискуссий, касающихся возможности применения прогестерона, отметим, что в мире принято решение о целесообразности использования прогестинов на прегравидарном этапе и в период ранних сроков

беременности. Что касается вопроса выбора прогестинов, следует учитывать, что при пероральном приеме микронизированный прогестерон разрушается в печени и не показан для профилактики выкидыша из-за отсутствия данных об эффективности и крайней вариабельности концентрации в плазме крови (Di Renzo, 2005). Имеются также нежелательные явления: тошнота, головная боль, сонливость.

Общими с прогестероном свойствами обладает дидрогестерон (Дуфастон), который восполняет недостаточность желтого тела, расслабляет гладкую мускулатуру матки, модулирует материнский иммунный ответ на ранних сроках беременности.

По приблизительным подсчетам, дидрогестерон получали около 49 млн женщин в мире. В период с 1977 по 2005 г. более 10 млн детей родились от женщин, получавших во время беременности дидрогестерон (Queisser-Luft, 2009). Далее докладчик привел данные доказательной медицины, обладающие наивысшим уровнем доказательности. С целью изучения эффективности и безопасности гестагенов H. Wahabi и соавт. было проведено два Кокрановских метаанализа с интервалом в три года. В 2008 г. авторы пришли к заключению, что интравагинальное применение прогестерона не приводит к снижению частоты выкидышей по сравнению с плацебо (2 исследования; n=84), доказательств в поддержку рутинного применения прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности не было получено.

Однако в метаанализе, проведенном в 2011 г., те же авторы установили достоверное снижение частоты самопроизвольных абортов в группе прогестагенов по сравнению с таковой в группе сравнения (2 исследования прогестерона, n=84), 2 исследования дидрогестерона (n=337). Таким образом, включение исследований с дидрогестероном изменили результаты отчета в пользу эффективности прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности при отсутствии данных о возрастных частотах неблагоприятных эффектов для матери.

H. Carp (2012) провел систематический обзор эффективности применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности, в который были включены 5 рандомизированных исследований, соответствующих критериям для проведения метаанализа (n=660). Результаты показали преимущество дидрогестерона в виде достоверного снижения частоты выкидышей после лечения дидрогестероном составила (13 vs 24%), тогда как в группе контроля 24%. При этом применение дидрогестерона было ассоциировано рождением детей с большей массой тела и более высокой оценкой по шкале Апгар через 1 мин и низкой частотой задержки внутриутробного развития.

Интересным представляется новейшее исследование Rashid и соавт. (2014), результаты которого указывают на то, что гестагенотерапия дидрогестероном в первом триместре достоверно снижает частоту гестацонной гипертензии и дистресса плода у впервые забеременевших женщин.

Определенные разногласия имеются в длительности лечения гестагенами, если старт терапии большинство авторов предлагают начинать с момента выявления беременности, то варианты ее окончания различны. Разногласия относительно данного вопроса помогут разрешить национальные протоколы.

Профессор Люненфельд уверен, что эндогенный прогестерон выполняет ряд ключевых функций во время имплантации. По мнению ученого, при дефиците эндогенного прогестерона следует отдать предпочтение Дуфастону как уникальному мощному прогестагену, эффективному при пероральном применении, обладающему высоким сродством к прогестероновым рецепторам.

В отличие от других прогестагенов, дидрогестерон не оказывает термогенного действия, не ингибирует овуляцию, не приводит к андрогенным нежелательным эффектам у матери, не вызывает маскулинизации у плодов женского пола и гипоспадии у плодов мужского пола.

Помимо доказанной эффективности данные системы спонтанных сообщений и клинических исследований свидетельствуют, что дидрогестерон обладает проверенным профилем безопасности и может применяться во время беременности.

Продолжила работу конференции заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко с докладом «Фармакология прогестинов: эффективность и безопасность».



— Внедрение препаратов прогестерона в клиническую практику является одним из самых важных достижений фармакологии XX века. На сегодня в акушерской практике и репродуктологии прогестерон приме-

няется как:

- заместительная терапия при недостаточности лютеиновой фазы;
- патогенетическая терапия при привычной потере беременности;
- стимулирующая терапия при вспомогательных репродуктивных технологиях (экстракорпоральном оплодотворении — ЭКО), поддержке ранних стадий беременности.

Весьма широкий спектр применения прогестерона в гинекологии, маммологии, онкологии, андрологии, сексологии, дерматологии и косметологии.

Дискуссия относительно натуральности прогестинов с позиции современных научных взглядов считается исчерпанной, поскольку мировая фармацевтика идет по пути разработки и внедрения полусинтетических и синтетических препаратов прогестерона и его аналогов. Независимо от особенностей, технологии их производства главными направлениями остаются степень очистки; физико-химические, биофармацевтические свойства; селективность молекулы лекарственного вещества. Именно эти факторы влияют на фармакокинетические, фармакологические свойства и побочные эффекты препаратов прогестерона. **Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена, т. е. способность взаимодействия только с рецепторами прогестерона (для сохранения беременности нужен только прогестагенный эффект и активация определенной группы генов).**

Поскольку гестагены имеют сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов, эволюция гестагенов была направлена на увеличение их селективности к рецепторам прогестерона и уменьшение — к андрогеновым рецепторам.

Высокая селективность гестагена важна для безопасности пациента. По мнению академика РАМН Г.Т. Сухих, любое экзогенное вмешательство, например передозировка прогестеронового препарата, приводит к нарушению половой дифференцировки плода. Любое вещество, связывающее андрогенные рецепторы, блокирует работу эндогенного тестостерона, что обуславливает аномалии развития. Поэтому принципиальное значение



имеет высокая селективность гестагенного препарата или его метаболитов с рецепторами к тестостерону или эстрогенам.

Таким образом, гестагены отличаются способностью связываться с рецепторами, а создание линейки прогестинов является наиболее удачным воплощением принципа персонализированной медицины настоящего и будущего. Наиболее высокими селективными свойствами прогестина, используемого в акушерско-гинекологической практике, обладает дидрогестерон. Эти данные подтверждены оригинальными современными методами молекулярной и квантовой фармакологии.

Следует также учитывать, что назначение любого препарата во время беременности должно быть безопасным как для матери, так и для плода, т. к. печень беременной женщины работает в режиме двойной нагрузки. Стероидные гормоны, к которым относятся все гестагены, метаболизируются именно в печени, поэтому повышенная стероидная нагрузка требует большей затраты ее ресурсов.

Дуфастон подвергается биотрансформации в печени только до одного метаболита в отличие от прогестерона. Дуфастон безопаснее прогестерона по двум причинам: применяется меньшая в 10-30 раз доза; наличие единственного метаболита, обладающего только гестагенной активностью.

Таким образом, Дуфастон в дозе в 10-30 раз меньшей, чем у микронизированного прогестерона, является безопасным для матери и плода. Связывающая способность дидрогестерона к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у прогестерона, поэтому он может обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммунотропные эффекты.

**Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Демина** рассказала о влиянии прогестерона на иммунный статус и развитие кровотока в ранние сроки беременности.



– Наступление физиологической беременности вызывает системную и локальную реакцию иммунной системы матери. В результате системной реакции происходят трансформация лимфоцитов периферической крови с развитием рецепторов к прогестерону, синтез достаточного уровня PIBF и защитных антител, смещение в сторону цитокинов Th2, сопровождающееся снижением активности естественных киллерных клеток. Локальная реакция повышает имплантационный потенциал эндометрия, обеспечивает нормальный уровень рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также синхронизацию фазовых изменений эндометрия, которые зависят от колебаний стероидных гормонов; способствует нормальному кровоснабжению и ангиогенезу.

Эти данные подтверждены рядом научных исследований. Первую научную работу провела J. Szekeres-Bartho (Венгрия), исследовавшая методику определения PIBF и его влияние на сдвиг Th1→Th2.

R. Raghupathy (Кувейт) изучил клиническое применение дидрогестерона в качестве иммуномодулирующего агента и его влияние на выработку цитокинов Th1 и Th2.

Аналогичные исследования в клинической практике по определению PIBF у женщин с угрозой прерывания беременности и его влияния на Т-клеточный иммунитет, цитокиновый статус и состояние ангиогенеза, были проведены в Донецком региональном центре охраны материнства и детства сотрудниками кафедры акушерства гинекологии и перинатологии (член-корреспондент НАМН Украины, профессор, доктор медицинских наук В.К. Чайка;

профессор, доктор медицинских наук Т.Н. Демина) при участии профессора J. Szekeres-Bartho (2010-2012).

В исследовании доказано положительное влияние дидрогестерона на выработку PIBF, цитокинового статуса, развитие ангиогенеза и удельного веса сохранения беременности в 2,5 раза.

Исследование достоверно показало снижение кровотока в спиральных артериях у женщин с гипопрогестеронемией, начиная с 7-8 нед гестации, по сравнению с таковым у беременных с нормопрогестеронемией (рис.). **Своевременное назначение дидрогестерона на ранних сроках беременности предупреждает нарушение развития хориона и дальнейших осложнений.**

Выбор в пользу дидрогестерона в качестве испытываемого прогестагена в исследовании объясняется его высокой селективностью; способностью к повышению

концентрации PIBF и цитокинов Th2 и одновременному снижению цитокинов Th1; отсутствием эмбриотоксического и тератогенного эффектов, что доказано результатами многих экспериментов с соблюдением клинических стандартов (GCP).


В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к I триместру беременности, поскольку в этот период формируется фетоплацентарная система, закладываются органы и ткани плода, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности.

Принципиальное значение для течения беременности имеет уровень маточно-плацентарного кровотока, который во многом определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий и зависит в значительной степени от уровня прогестерона.

Следует учитывать, что нарушения гестационной трансформации спиральных артерий в конечном итоге приводят к отторжению плаценты, что наблюдается в 35% случаев, а возникновение неадекватного кровотока после 1-й волны эндovasкулярной трофобластической инвазии (спустя 11 нед беременности) обуславливает нарушение 2-й волны инвазии цитотрофобласта, что способствует выраженному сокращению маточно-плацентарного кровотока во II триместре беременности и нарушению гормонопродуцирующей функции детского места.

Адекватность процессов гестационной трансформации спиральных артерий оценивается на основе доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях. Несовпадающий пульсовый индекс

Продолжение на стр. 32.



# Дуфастон®

дидрогестерон

## Больше шансов сохранить беременность при угрозе прерывания\*, чем в случае использования вагинального прогестерона<sup>1-3</sup>

\* угрожающий аборт и привычное невынашивание при доказанной прогестероновой недостаточности


**Показания<sup>4</sup>:**

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

**Краткая информация о препарате Дуфастон®**

RU в Украине: ЦА/3074/01/01 от 14.12.2012. Состав. 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. Код АТС. G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные преднадена. Гестагены. Применены в период беременности и кормления грудью. Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью. Особенности применения. В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается. Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения. В первые месяцы лечения могут возникать прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоэмболии. Дети. Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Данные исследований *in vivo* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболитизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболитизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антикоагулянтами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неvirалпин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. Способ применения и дозы. Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При кистозной геморрагической метроррагии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 11-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза - 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшать. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозированной, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. Противопоказания. Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени, или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. Побочные реакции. При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению). Категория отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить о нежелательном явлении или наезде на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону +380 44 498 60 80 (круглосуточно). ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. 1. Pelinco-Oniciu D. Gynecological Endocrinology, 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA, Progestogen for treating threatened miscarriage (Review), 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, Oxford Journals, Human Reproduction, Vol.27, Issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.



**Abbott**  
A Promise for Life



## Мировой опыт в гормональной терапии невынашивания беременности

Продолжение. Начало на стр. 30.

маточных и спиральных артерий в I триместре является предиктором последующей потери беременности.

Одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции и лечения состояний, связанных с прогестероновой недостаточностью, является Дуфастон, не угнетающий синтез эндогенного прогестерона плацентой и способствующий формированию иммунологической толерантности материнского организма к плоду.

Метаболит дидрогестерона увеличивает экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивая синтез мощнейшего вазодилатора — оксида азота, благодаря чему происходит увеличение маточно-плацентарного кровотока. Последнее приводит к снижению частоты возникновения

самопроизвольных прерываний беременностей на ранних сроках гестации.



Для решения этой проблемы в Украине разработан и внедрен протокол акушерской помощи при невынашивании беременности, в котором экспертам удалось классифицировать привычный аборт как следствие двух и более беременностей подряд, которые закончились выкидышем, хотя в большинстве стран (согласно ВОЗ) это понятие классифицируется как следствие трех и более беременностей подряд, которые закончились выкидышем на сроке до 22 нед.

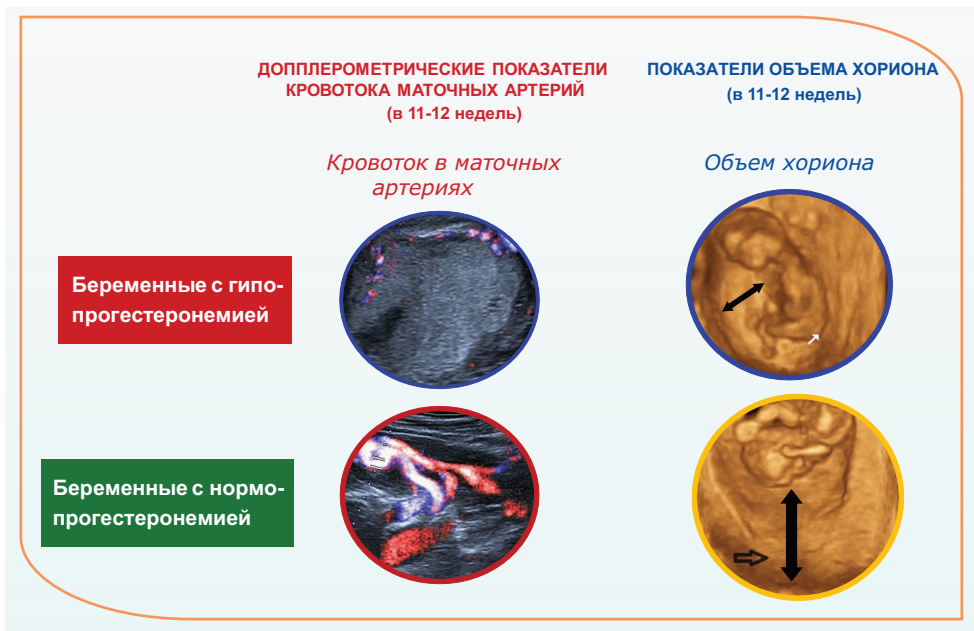


Рис. Доплерометрические показатели кровотока маточных артерий и показатели объема хориона (в 11-12 недель)

патологии не только в I триместре (невынашивание), но и II и даже начале III триместра (преждевременные роды — ПР, преэклампсия — ПЭ, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода) беременности.

По данным В.Н. Chakravarty и соавт., Дуфастон достоверно уменьшает пульсовой индекс в сравнении с вагинальным прогестероном, улучшая маточный кровоток.

Автор делает вывод о том, что дидрогестерон эффективнее вагинального прогестерона в отношении прогрессирования беременности и рождения жизнеспособного ребенка: частота родов в срок и рождения жизнеспособного ребенка при лечении привычного невынашивания в группе вагинального прогестерона составила 75,7%, в группе Дуфастона — 91,2%.

Докладчик завершила свое выступление цитатой авторитетного в мире эксперта А. Шиндлера (2013): «Ранним началом лечения угрозы выкидыша при помощи дидрогестерона можно предотвратить развитие таких осложнений беременности, как ПР и ПЭ».

Заведующая кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Валентиновна Грищенко акцентировала внимание присутствующих на трактовании термина «привычный аборт» и значении прогестерона в I триместре беременности.

— Согласно официальным данным Государственной службы статистики Украины, тенденция депопуляции населения имеет позитивную динамику, хотя данные все же не утешительны. Одним из резервов повышения рождаемости в нашей стране является уменьшение количества

Данные обзора, проведенного R.H.F. van Orrengaaij, убедительно свидетельствуют о том, что пациентки, которые потеряли две и более беременности, относятся к группе риска:

- ПР, в том числе очень ранних ПР;
- задержки внутриутробного роста плода;
- преждевременного разрыва плодных оболочек;
- преждевременной отслойки плаценты;
- предлежания плаценты;
- кровотечений во II и III триместрах беременности;
- развития эпизодов кровотечений в ранних сроках беременности, в т. ч. с образованием ретроплацентарной гематомы.

Нарушения маточно-плацентарного кровотока играют основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности и являются причиной угрожающего аборта у 60-91% беременных с плацентарной недостаточностью.

В свою очередь, течение беременности у женщин, у которых формируется первичная плацентарная недостаточность, осложняется угрозой прерывания на ранних сроках, высокой частотой кровянистых выделений из половых путей, ранними гестозами.

Адекватность маточно-плацентарного кровотока определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий, которая зависит от уровня эндогенного прогестерона. Формирующаяся недостаточность кровоснабжения маточно-плацентарной области, вследствие неполноценности гестационной трансформации спиральных сосудов, приводит к системному повышению артериального давления, генерализованному эндотелиозу, нарушению реологических свойств крови и развитию полиорганной недостаточности (преэклампсия — ПЭ, эклампсия) у матери.

В нашей клинике также было проведено исследование, в котором изучалось влияние терапии дидрогестероном на формирование и степень тяжести ПЭ. Все участницы исследования были разделены на три группы. В I группу вошли пациентки, получавшие дидрогестерон прекоцепционно, во II группу — женщины, получавшие дидрогестерон во время беременности, III группа — контрольная. В I группе физиологическое течение беременности наблюдалось у 44,4% женщин; ПЭ легкой степени — у 33,8%, ПЭ средней степени — у 16,6%. Во II группе отмечалось резкое увеличение частоты случаев ПЭ легкой (77,27%) и средней степени (22,72%). В III группе, не получавшей дидрогестерон, ПЭ легкой и средней степени трансформировались в ПЭ тяжелой степени.

Таким образом, прекоцепционное применение дидрогестерона у пациенток группы риска по развитию гестоза предотвращало формирование тяжелой ПЭ и значительно снижало развитие ПЭ средней степени тяжести, что позволяет предложить дидрогестерон в качестве средства первичной профилактики ПЭ тяжелой степени.

Профилактические мероприятия в отношении гестоза должны быть направлены на создание благоприятных условий для децидуализации эндометрия и синтеза матрикса децидуальной ткани с первых дней гестации и на протяжении формирования маточно-плацентарного кровообращения. С этой целью возможно применение дидрогестерона прекоцепционно у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы цикла и у пациенток, входящих в группу риска по развитию гестоза, с 16-го по 26-й день цикла по 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 мес. Во время гестации у беременных из группы риска по развитию гестоза для создания оптимальных условий для децидуализации эндометрия возможно применение дидрогестерона по 10 мг 2 раза в сутки.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Валентина Павловна Кващенко представила доклад «Новые формы организации перинатальной помощи в Украине», в котором рассказала о реализации проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства».



— Создание во всех регионах страны 27 высокотехнологических перинатальных центров III уровня оказания помощи сможет существенно снизить уровень перинатальной смертности и заболеваемости, а также повысить процент выживаемости плодов с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В рамках данного проекта в г. Донецке создан специализированный центр на 524 стационарных койки и дневной стационар на 56 коек. В составе перинатального центра функционирует отделение новорожденных (90 коек), отделение интенсивной терапии для новорожденных (12 коек), отделение неонатального наблюдения и лечения новорожденных.

Академик Украинской академии наук, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, профессор, доктор медицинских наук Александр Михайлович Юзько акцентировал внимание слушателей на необходимости обоснованной гормональной терапии в подготовке и поддержке беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ при лечении бесплодия.

— Необходимость поддержки лютеиновой фазы (ЛФ) при лечении бесплодия

с использованием ВРТ с целью профилактики потерь беременности не вызывает сомнения. Такой подход объясняется необходимостью нивелирования отрицательного действия самой программы контролируемой стимуляции яичников с использованием как агонистов, так и антагонистов ГнРГ.



Основными вопросами для обсуждения являются выбор препаратов для поддержки ЛФ, их дозы, способы введения, длительность назначения после ВРТ, в том числе при наступившей беременности.

Сегодня для поддержки ЛФ после ВРТ используют ХГЧ, прогестерон в различных формах и способах введения, эстрогены или их комбинации. На сегодняшний день наиболее распространенной является тактика поддержки ЛФ прогестероном.

По результатам международного исследования с анализом более 50 тыс. циклов ВРТ (Л.Н. Кузьмичев, Ю.А. Штыря, 2012) для поддержки ЛФ после эмбриотрансфера врачи используют вагинальный крем/гель в 34% случаев, вагинальные капсулы в 30% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном внутримышечно в 15% случаев, прогестерон внутримышечно в 13% случаев, ХГЧ в 4% случаев, прогестерон перорально в 2% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном перорально в 1% случаев и ХГЧ в комбинации с другим типом прогестерона в 1% случаев. Украинское исследование с анализом 6038 циклов ВРТ (А.М. Юзько, 2014) показало, что врачи используют прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном внутримышечно в 67,9% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном перорально в 12,9% случаев, ХГЧ в комбинации с другим типом прогестерона в 12,5% случаев, вагинальные капсулы в 4,8% случаев, вагинальный крем/гель в 1,8% случаев и прогестерон в комбинации с эстрогенами в 0,1% случаев.

Поддержка ЛФ начинается со дня пункции фолликулов или не позднее 2 дней после нее. Выработка прогестерона обеспечивает прогестеронопосредованную иммуномодуляцию, синтез антиапоптотического белка T16 и абортинных белков PPM, PIBF, что способствует сохранению беременности (Szekeres-Bartho, 2010).

Результаты обзора методов поддержки ЛФ при стимуляции в циклах ЭКО препаратами прогестерона (Y.M. Fatemi и соавт., 2007) указывали на неэффективность орального использования микронизированного прогестерона и противоречивость данных об использовании дидрогестерона. Применение прогестерона вагинально и внутримышечно давало похожие результаты.

В 2011 г. Кокрановский обзор «Поддержка лютеиновой фазы при вспомогательных репродуктивных технологиях» показал значительную пользу прогестерона в поддержке ЛФ и предпочтение синтетического прогестерона (дидрогестерона) над микронизированным прогестероном. В обзоре также указывалось, что добавление других веществ, таких как эстроген или ХГЧ, по-видимому, не улучшало результаты. Не было никаких доказательств в пользу определенного пути введения или длительности применения прогестерона (M. van der Linden et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2011).

В украинском исследовании, в котором изучали 6188 циклов ВРТ (А.М. Юзько, 2014), врачи использовали препараты прогестерона у пациенток до 10-12 недели беременности в 100% случаев.

Подготовила **Наталья Карпенко**