

В.А. Потапов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою акушерства і гінекології Дніпропетровської державної медичної академії;
Ю.В. Давыдова, д.м.н., профессор акушерское отделение экстрагенитальной патологии беременных ГУ «ИПАГ НАМН Украины», г. Киев

Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности

Низкая эффективность наших усилий в решении проблемы ранних потерь беременности и преждевременных родов (ПР) явилась предпосылкой для научной гипотезы, рассматривающей невынашивание как инструмент естественного отбора. Это находит подтверждение в случаях прекращения развития беременности в предимплантационном и раннем имплантационном периодах вследствие генетических повреждений (гамеопатии и эмбриопатии). Сохранение такой аномальной беременности нежелательно и нецелесообразно, поэтому медикаментозная поддержка беременности до 8 нед в случаях угрозы ее невынашивания отраслевыми регламентирующими документами не предусматривается. Но даже если принять априори, что причиной выкидышей на ранних сроках являются в 50-70% случаев различные летальные хромосомные aberrации, то возникает вопрос: как поступать с остальными 30% беременных с клиническими симптомами угрозы прерывания беременности, причины которой могут быть иными (анатомическими, иммунологическими, инфекционными, гормональными и др.)?

В рамках дискуссии по данной проблеме позвольте напомнить о некоторых хорошо известных фактах. Имплантация зародыша в слизистую оболочку матки происходит на 7-е сутки после оплодотворения, и с этого момента, по сути, уже начинается биологический процесс формирования плаценты, поэтому последующие 2-3 нед после имплантации определяют дальнейшую судьбу беременности. Нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки и процесса формирования тесного взаимодействия трофобласта с децидуальной оболочкой матки, вследствие которых происходит поверхностная, субэпителиальная плацентация с анатомической и функциональной неполноценностью межворсинчатого пространства, является основной причиной изменения трансплацентарного обмена кислорода и питательных субстратов, плацентарной дисфункции, невынашивания, дистресса и задержки роста плода, преэклампсии и антенатальной гибели плода.

Знание этих рисков сформировало ключевую проблему профилактики невынашивания беременности — прицельное наблюдение и оказание помощи беременным, которые относятся к **группам риска**. Однако попытки создания рациональных систем отбора беременных в группы риска, а также определения перечня собственно критериев риска пока не дали желаемого результата в улучшении статистических показателей здоровья и воспроизводства населения, оставляя актуальным вопрос: **насколько реально влияет формирование групп риска по невынашиванию на популяционные показатели исходов беременности?**

Вопрос далеко не риторический, поскольку общая теория рисков сегодня находится в центре внимания всех сфер деятельности человека и является одной из самых дерзких реформ в сознании человечества: как можно поставить под контроль будущее. Медицинская наука в этом вопросе не исключение, и методология оценки риска и профилактические технологии рассматриваются в качестве глобального фактора улучшения здоровья и качества жизни человека. Обычно риск рассматривают как опасность возникновения неблагоприятных последствий, относительно которых неизвестно, наступят они или нет.

В акушерстве этот процесс имеет свою особенность, так как подразумевается оценка двойного риска — как для матери, так и ее будущего ребенка. Именно поэтому сегодня в акушерстве возникла насущная проблема изменения стратегии риск-менеджмента, которая должна заключаться не только в формировании групп риска с ограниченными элементами управления рисками в условиях неопределенности, но и в возможности направленного выбора варианта поведения в ситуации, когда имеется возможность оценить предполагаемый результат.

Нами предлагается в порядке эксперимента пересмотр известных на сегодня принципов отбора факторов риска,

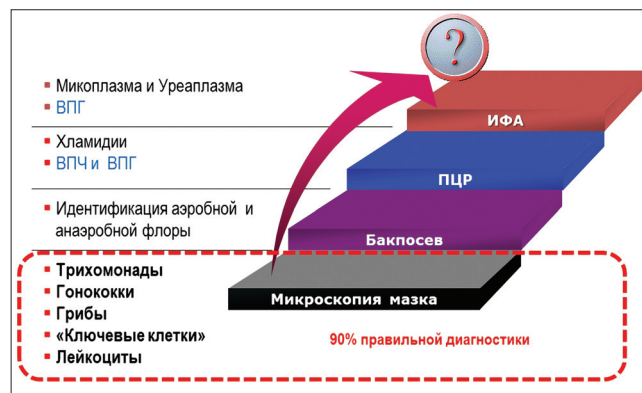


Рис. 1. Достаточно ли одного рутинного мазка у беременных для оценки инфекционного риска или необходим расширенный инфекционный мониторинг?

в частности невынашивания беременности, и введение такого понятия как «контролируемые риски».

Под контролируемыми рисками мы подразумеваем риски, которые:

- часто встречаются в популяции;
- легко опознаются (доступная диагностика);
- в арсенале врача имеется возможность несложного их мониторинга;
- существуют проверенные способы их коррекции.

Оценка рисков с вышеуказанных позиций позволяет не только конкретно объективизировать мероприятия по предупреждению их последствий в каждом индивидуальном случае, но и охватить прежде всего тот контингент беременных, который формируют популяционные показатели. Указанный подход имеет и экономический аспект, поскольку можно говорить о **значительном сокращении расходов материальных и человеческих ресурсов на поиск и профилактику неуправляемых, неконтролируемых рисков на современном этапе**.

К примеру, сегодня к факторам рисков невынашивания зачислены различные анатомические причины (аномалии развития, опухоли, истмико-цервикальная недостаточность), некоторые иммунологические причины, связанные с антифосфолипидным синдромом, тромбофилиями, гистосовместимостью, которые не по всем параметрам соответствуют категории **контролируемых рисков**. Некоторые из перечисленных факторов риска, например анатомические, имеют невысокую частоту в популяции (1-3%), что объясняет сложность проведения популяционных исследований, имеют нечеткие скрининговые критерии, профилактика их во время беременности имеет ограниченные возможности или невозможна как таковая, а случаи успешного сохранения беременности мало влияют на популяционные статистические показатели. То же касается некоторых иммунологических причин (2-5%) спонтанной преждевременной потери беременности — антифосфолипидного синдрома (АФС), тромбофилии, антигенов HLA, гистосовместимости. Исключением из данной группы является иммуноконфликтная беременность по резус-фактору и системе ABO, профилактика которой прописана в национальном протоколе.

В то же время **воспалительно-инфекционные** заболевания наружных женских половых органов широко распространены в популяции беременных и в структуре причин спонтанных потерь беременности, по мнению разных авторов, занимают **от 12 до 95%**. Доказано, что инфекции, передаваемые половым путем (вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз) являются причинами децидуального эндометрита и хориоамнионита, а значит, непосредственно влияя на процесс имплантации и нарушения развития беременности. Инфекции репродуктивного тракта **легко диагностируются; их профилактика и терапия, а также мониторинг результатов этих мероприятий несложны**. Поэтому инфекционные факторы риска

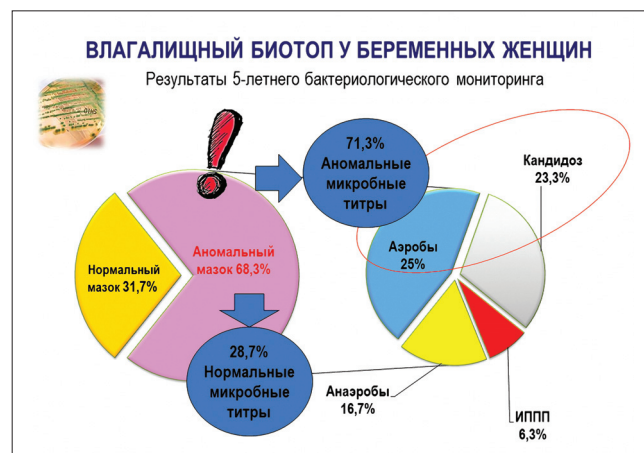
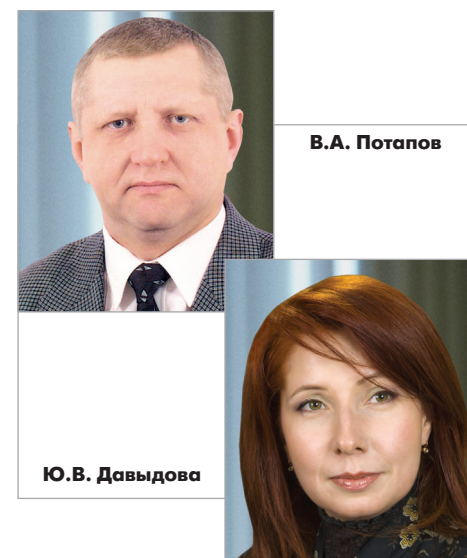
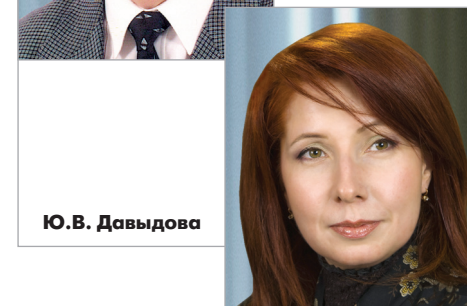


Рис. 2. Влагалищный биотоп у беременных



В.А. Потапов



Ю.В. Давыдова

потери беременности оптимально подходят под понятие контролируемых рисков.

Казалось бы, в вопросе половой инфекции во время беременности нет особых проблем, диагностика и лечение большинства из них прописана в соответствующих клинических протоколах (приказ Министерства здравоохранения Украины № 582). Однако данный протокол регламентирует деятельность врача в основном у гинекологического контингента пациентов. В отношении же ведения беременных с признаками инфекции репродуктивного тракта возникает сразу несколько принципиальных вопросов.

Как поступать, если у беременной отсутствуют признаки воспаления влагалища, а в мазках из влагалища идентифицированы патогенные или избыточный пул условно-патогенных возбудителей?

• Достаточно ли в качестве скрининга оценки биоценоза влагалища у беременных только бактериоскопического исследования содержимого влагалища (мазка) (рис. 1)?

• Как поступать **при признаках вагинальной инфекции в сроках до 8 нед** беременности, т.е. в период эмбриогенеза и органогенеза?

• Как быть в случае **выявления вагинальной инфекции смешанной этиологии, которая у беременных сегодня встречается в 2-3 раза чаще, чем моноинфекция**, и лечение которой не прописано клиническими протоколами?

• Нужна ли у беременных профилактическая **санация перед родами**?

Современные технологии ведения беременности, направленные на снижение акушерской агрессии, сокращение скрининговых и профилактических программ у беременных, большинство этих вопросов просто игнорируют, но ведь от этого они не становятся менее актуальными. Прежде всего это касается отказа от скрининговых программ по выявлению так называемой группы TORCH-инфекций. Главным аргументом стал тезис, что поскольку мы не можем эффективно лечить эту группу инфекций, нет необходимости и проводить их диагностику.

Можно ли при таком подходе быть уверенным в том, что бактериоскопическое исследование мазков даст ответ на все наши вопросы касательно оценки биоценоза влагалища беременных (рис. 2)?

Квалифицированно проведенное **бактериоскопическое исследование мазков из влагалища дает 90% диагностики**, особенно когда встречаются находки патогенов (гонококк, трихомонада) или «ключевые клетки» как косвенные признаки бактериального вагиноза, но в целом мазок не дает представления о количественном и качественном составе микрофлоры влагалища, а отсутствие повышенного количества лейкоцитов часто свидетельствует не о нормоценозе, а возможном баквагинозе.

Современная наука о микробиоценозе регламентирует его объективную оценку как инструмент профилактики дисбиоза и различных инфекционных осложнений, располагает методами количественной ПЦР-диагностики качественного и количественного состава микробиоты влагалища (Фемофлор-8 и Фемофлор-16), позволяющими выявить степень тяжести дисбиоза от легкого до тяжелого, подходы к лечению и профилактике которых могут быть различными. На наш взгляд, беременная заслуживает такого внимания и нуждается в доступности современных технологий оценки здоровья.

Безусловно, при выраженном дисбиозе лечение должно проводиться антибиотиками с антианаэробным эффектом, но следует помнить, что подобная терапия, как и любая антибиотикотерапия, неизбежно **приводит с еще большим нарушением биоценоза влагалища и риску развития кандидозной инфекции**.

Подобный сценарий исхода терапии предусматривает необходимость использования в схемах лечения

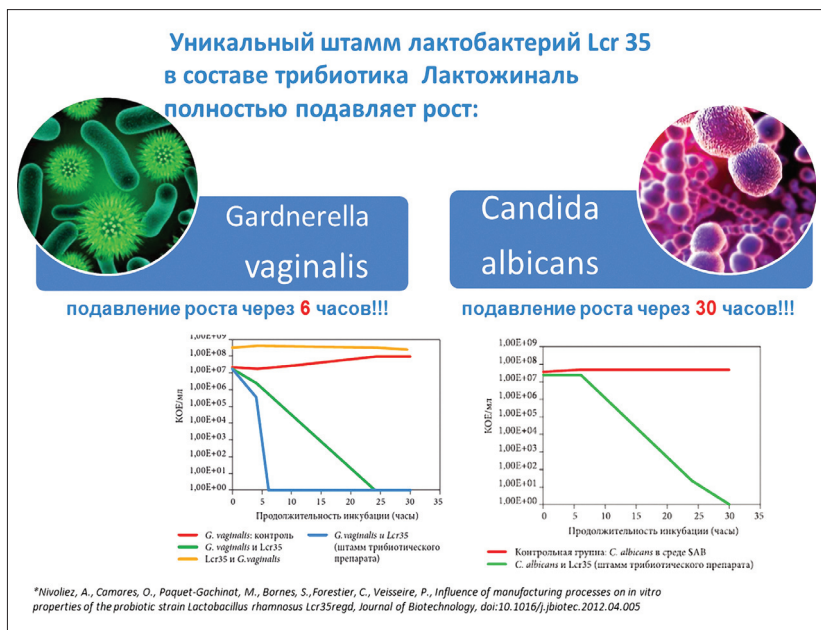


Рис. 3. Лактобактерии подавляют рост оставшихся патогенов и создают оптимальную защитную среду для роста собственных лактобактерий

бактериального вагиноза и антикандидозной профилактики с использованием антимикотических препаратов.

При легком и умеренном дисбиозе более рационально использовать современные местные пробиотики, которые обладают не только антагонистической активностью к безусловным патогенам и условно-патогенной флоре, но и позволяют быстро восстановить доминантный пул лактобацилл.

Такая градация подходов к терапии бактериального вагиноза дает возможность избежать полипрагмазии, рецидива заболевания и развития кандидоза.

В своей практике в лечении легкого и умеренного дисбиоза влагалища у беременных мы отдаем предпочтение пробиотикам Лактожиналь, который содержит штамм лактобактерий (*L. casei rhamnosus* Lcr 35), выделенных из биотопа влагалища здоровых женщин. Это так называемый триботик, который содержит не только лактобактерии, но и пребиотик (питательную среду), и постбиотик — продукты их жизнедеятельности (молочная кислота) для более быстрого и стойкого восстановления нарушенного баланса микрофлоры.

Эффект Лактожиналя проявляется уже в первые часы его использования и обусловлен быстрым снижением pH благодаря экзогенной донации молочной кислоты, обеспечивающей оптимальные условия для размножения как экзогенным, в составе культуры пробиотика, так и собственным лактобактериям.

Доказано, что штамм пробиотика Лактожиналь *L. casei rhamnosus* Lcr 35 обладает высокими адгезивными свойствами и способностью разрушать патогенные микробные биопленки, создавая собственную биопленку из сахаролитических микроорганизмов (рис. 3, 4).

Благодаря этому свойству пробиотик Лактожиналь способен в течение 6 ч полностью подавить рост главного возбудителя БВ — *Gardnerella vaginalis*, а в течение 30 ч ингибировать рост *Candida albicans*, которая у беременных часто вызывает развитие кандидозного вульвовагинита.

В нашей клинике подтверждена высокая эффективность Лактожиналя в лечении легкого и умеренного бактериального вагиноза у беременных в следующих дозах: 1 капсула 2 раза в сутки на протяжении 7 дней или 1 капсула 1 раз в сутки 14 дней.

Следует отметить, что штамм *L. casei rhamnosus* Lcr 35 в составе пробиотика Лактожиналь обладает природной антибиотикорезистентностью и устойчивостью к противогрибковым препаратам (метронидазол, клотримидин), что позволяет использовать его параллельно с антибактериальной терапией выраженного дисбиоза и кандидозной инфекции и, таким образом, избежать развития кандидозной суперинфекции и рецидива заболевания благодаря быстрому восстановлению нормального биоценоза после курса терапии.

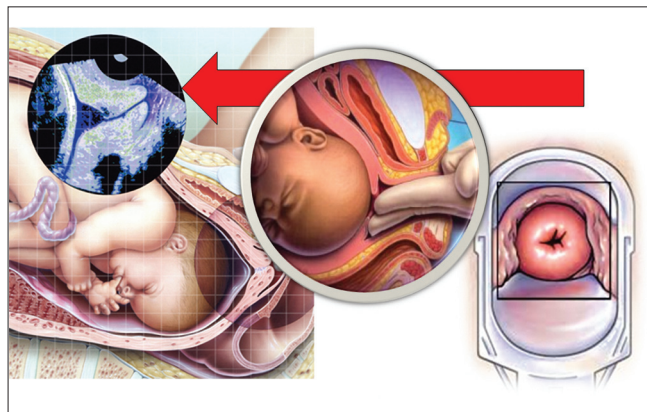


Рис. 5. Почему сонографическое исследование длины шейки матки предпочтительнее перед пальцевым или осмотром шейки матки в зеркалах?

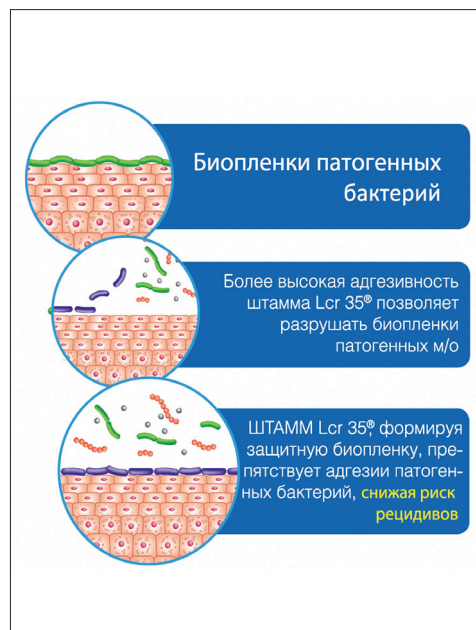


Рис. 4. Принцип действия Лактожиналя

Не менее распространенным в популяции фактором риска невынашивания беременности, который можно отнести к контролируемым рискам, является дефицит прогестерона, который, по данным разных авторов, является причиной выкидышей в 12-30% случаев. Диагностика прогестероновой недостаточности во время беременности не представляет трудности; группы риска женщин, у которых можно предположить ее наличие, подробно изложены в клинических протоколах (приказ Министерства здравоохранения Украины № 624): привычное невынашивание; беременность, наступившая на фоне недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ); индуцированная беременность, вылеченное эндокринное бесплодие; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Следует помнить, что до 10 нед беременности источником прогестерона является исключительно желтое тело. При этом его функционирование контролируется эмбриональным хорионическим гонадотропином (ХГЧ), вырабатываемым трофобластом. В более поздние сроки беременности функцию выработки прогестерона берет на себя плацента. Поэтому во время беременности не работают обычные петли обратной связи и регуляция синтеза прогестерона яичниками не находится под контролем гипоталамуса и гипофиза посредством тропных гормонов ФСГ и ЛГ.

В этой связи при недостаточности прогестерона у беременной донация экзогенного прогестерона является единственным путем его коррекции, а все предостережения относительно угнетения тропных гормонов гипофиза экзогенным прогестероном являются необоснованными.

Интересен также факт, что только биоидентичный прогестерон способен адекватным образом опознаваться клеточной сигнальной системой в организме человека.

В процессе опознавания и активации системы гормон-рецептор внутриклеточными мессенджерами и сигнальными белковыми молекулами происходит не только считывание количества аминокислот в молекуле прогестерона, но и его уникальная пространственная конфигурация, которые в конечном итоге обеспечивают адекватные геномные эффекты, обеспечивающие нормальное развитие беременности.

Одним из проявлений дефицита прогестерона на поздних сроках беременности является синдром бессимптомной короткой шейки матки (КШМ), которая ассоциируется с высоким риском преждевременных родов (уровень доказательности I-A).

Согласно мнению международных экспертов, сонографическое измерение длины шейки матки трансвагинальным датчиком представляет собой объективный метод оценки риска спонтанного наступления ПР, особенно в случае отсутствия других признаков. При этом за длину

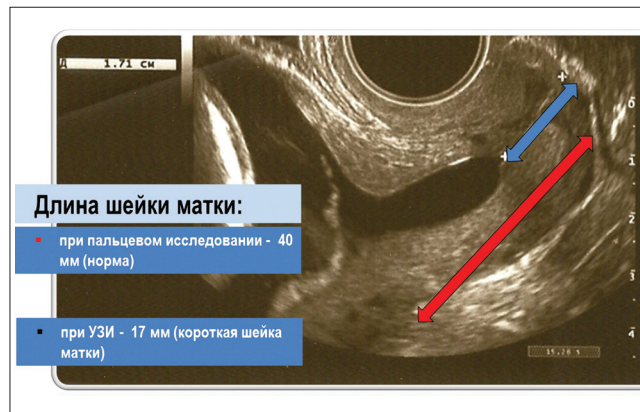


Рис. 6. Пальцевое или сонографическое исследование длины шейки матки?

шейки матки принимается расстояние от внутреннего до наружного зева по проекции шеечного канала, которая в норме составляет 35-46 мм. КШМ считается уменьшение ее длины — менее 30 мм.

Доказано, что при длине шейки матки менее 30 мм ПР наблюдаются в 10% случаев, а при укорочении менее 20 мм — у каждой третьей беременной с подобной несостоятельностью шейки матки.

Сегодня исследование длины шейки матки для оценки вероятности наступления ПР должно стать основным скрининговым методом, частью стандартной регламентированной сонографической процедуры во II триместре беременности (18-22 нед) на врожденные пороки развития. Почему пальцевое исследование и осмотр шейки матки зеркалами для диагностики КШМ уступает сонографическому ее исследованию? Суть в том, что укорочение шейки матки идет первоначально за счет раскрытия внутреннего зева и образования так называемой воронки, образуемой вклиниванием плодного пузыря в просвет шеечного канала, диагностика которых возможна только при трансвагинальном сонографическом исследовании (рис. 5, 6).

Переходя к вопросам лечения невынашивания беременности на ранних сроках и при КШМ, следует отметить, что в настоящее время стандартов терапии этой патологии не существует. Однако накоплен достаточный международный опыт, обобщенный в соответствующих рекомендациях по ведению беременных с КШМ, результаты которого обсуждались не раз как на международных, так и отечественных научно-практических форумах.

Мы в своей практике, следуя этим рекомендациям, используем следующие схемы терапии угрозы невынашивания: при болях внизу живота натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан) назначается интравагинально в дозе 200-400 мг/сут. При болях внизу живота, сочетающихся с кровянистыми выделениями, стартовая доза составляет 400 мг/сут, к ее увеличению до 600 мг обычно прибегают при отсутствии терапевтического эффекта от предыдущей дозы прогестерона.

В практической деятельности нам нередко приходится прибегать и к максимальной суточной дозе (800 мг), которая назначается при значительных кровянистых выделениях из половых путей. Можно отметить, что уменьшение размеров ретрохориальных гематом в таких случаях происходит у 2/3 беременных уже через 7-10 дней назначения Утрожестана.

В случае диагностики КШМ в сроках 18-22 нед Утрожестан профилактически назначается интравагинально в дозе 200 мг на ночь до 36 нед и 6 дней беременности. В ряде случаев такая терапия является вторым этапом сохраняющей беременность терапии, когда беременным с признаками НЛФ Утрожестан назначался в первом и втором триместрах беременности.

Веские доводы в защиту прогестерона предъявила сама эволюция человека, которая создала и определила именно прогестерон как гормон беременности, а не другое вещество для обеспечения беременности.

Вряд ли нам когда-либо удастся создать искусственно более совершенное средство для сохранения беременности. Так не лучше ли рационально использовать то, что уже создано природой и находится в его ареалах? В этом отношении препарат натурального прогестерона Утрожестан является лидером среди прогестинов и самым назначаемым прогестероном в мире, согласно опросу экспертов в области бесплодия и сохранения беременности.



Рис. 7. Управляемые риски преждевременной потери беременности

Резюмируя, хотим отметить, что формирование понятия «контролируемые факторы риска и рациональное управление рисками», в том числе и медикаментозными средствами, стало объективно необходимым условием успешной беременности в современных, порой сложных, условиях жизнеобеспечения, а также ключевым фактором медицинской сферы деятельности, направленной на предотвращение преждевременной потери беременности (рис. 7).