

# Современные аспекты невынашивания беременности

**30 сентября 2009 г. в рамках X Всероссийского форума «Мать и дитя» – крупнейшего в России проекта в области акушерства, гинекологии и неонатологии – состоялся научный симпозиум под председательством профессора А.Д. Макацария, Л.И. Мальцевой, организованный компанией «Безен Хелскеа». По словам профессора А.Д. Макацария, сегодня быть просто акушером-гинекологом, наверное, не правильно – если в действиях акушера-гинеколога нет мотивов перинатолога, он причисляется к старому поколению. Докладчиками мероприятия стали мировые эксперты в области охраны здоровья материнства и детства – не просто ученые, а клиницисты, чьи научные изыскания и результаты врачебной деятельности позволили увидеть свет тысячам желанных здоровых младенцев. Прогестерон, гормон беременности, почти столетие после открытия сохраняет к себе интерес.**

О роли прогестерона во время беременности рассказал профессор Жан-Карло Рензо (Италия).



— Прогестерон — один из важнейших гормонов, участвующих в процессе репродукции, — он необходим как для поддержания беременности, так и для регуляции менструального цикла, его роль в процессе имплантации чрезвычайно значима. Поэтому показания к применению прогестерона для терапии довольно широки: аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, гиперплазия эндометрия, гормональная поддержка при нарушении лютеиновой фазы, при спонтанном выкидыше и при сохранении беременности, при привычном выкидыше и преждевременных родах. С 1934 г., когда прогестерон впервые был синтезирован, он стал широко использоваться в клинической практике. Функции прогестерона, его фармакокинетику и фармакодинамику хорошо изучены в клинических исследованиях, но на протяжении многих лет интерес к нему не угасает. За последние 10 лет полностью изменился подход к клиническому использованию прогестерона, особенно у беременных женщин. В прошлом мы пользовались миллиграммами прогестерона. Однако известно, что с начала беременности (уже с 4 недель) продукция прогестерона очень высока, уровень прогестерона в плазме крови в 10-12 раз больше, чем в лютеиновой фазе. Снижение уровня прогестерона в плазме крови связано с началом родов. Таким образом, нужны по крайней мере сотни миллиграммов прогестерона для того, чтобы имело место клиническое действие.

Дефицит прогестерона сказывается соответственно на децидуализации эпителия и повышает сократимость матки. Мы знаем из клинического опыта, что большинство выкидышей (75%) связано именно с имплантацией. В I триместре 23-60% спонтанных выкидышей, возможно, происходит из-за недостаточности лютеиновой фазы. И не только. Иммунный ответ играет ключевую роль во время имплантации. При невынашивании аутоиммунные заболевания, например антифосфолипидный синдром, также ответственны по крайней мере за 15-20% выкидышей. Иммунологический фактор оказывает огромное влияние на исход беременности. Прогестерон — гормон, который влияет на сохранение беременности благодаря своим иммунологическим свойствам, в частности увеличению продукции цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10) и снижению Th2-типа. Прогестерон — ключевой гормон для имплантации. Необходимо подчеркнуть его роль в эндокринном регулировании сократимости миометрия. Прогестерон оказывает ингибирующее влияние на некоторые агенты, вызывающие сократимость матки, не влияя при этом на плод. И это продемонстрировано не только на молекулярном уровне, но и клинически. Только натуральный прогестерон защищает матку от гиперплазии эндометрия, вызываемой эстрогеном, и не оказывает побочных эффектов, как синтетические прогестины (норгестрел, дидрогестерон и др.). Фармакологическое действие синтетических аналогов отличается от натурального прогестерона, что может приводить к повышенному андрогенному эффекту, задержке жидкости, головным болям, изменению настроения и даже к тератогенному влиянию на плод при беременности. Используют все возможные пути введения прогестерона и получают различные результаты, так как абсорбция препарата разнится в зависимости от места введения. Внутримышечный путь введения исторически был первым методом введения препарата, но локальный дискомфорт при инъекции не вывел его на первое место в предпочтениях пациентов. При пероральном приеме эффект будет ниже, поскольку прогестерон быстро включается в обмен за счет эффекта первого прохождения через печень, и активных продуктов обмена получается не более 10%.

Микронизированный прогестерон (частицы меньше десяти микрон) с увеличенной площадью поверхности лекарственного препарата и скоростью его абсорбции, что избавляет его от недостатков, присущих прогестерону при пероральном приеме, был получен уже 20 лет назад. Микронизированный прогестерон может поглощаться и слизистой, поэтому также был предложен путь введения во влагалище. Когда мы назначаем интравагинально микронизированный прогестерон в капсулах, есть очень важный момент, которым нельзя пренебрегать, — необходимо применять капсулы дважды в день, поскольку уровень

прогестерона в плазме крови постепенно снижается в последующие 8 часов после 4-часового пика. При таком пути введения уровень прогестерона в эндометрии будет гораздо выше, чем в крови, — этот факт отличает применение именно микронизированного прогестерона вагинально в сравнении с другими путями введения. Такой путь введения продемонстрировал успех прогестерона особенно при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и на ранних сроках беременности. Вагинальный путь применения прогестерона при ЭКО влияет на сократительную деятельность матки на уровне эндометрия, что обеспечивает успех ЭКО при имплантации эмбрионов. Итак, вагинальный путь введения микронизированного прогестерона не создает никакого дискомфорта и обладает целым рядом достоинств, что позволяет считать его самым лучшим способом введения.

В европейских странах микронизированный прогестерон — наиболее популярный препарат прогестерона в период беременности. Поддерживая течение беременности, прием прогестерона поможет избежать преждевременных родов и тяжелой недоношенности. По результатам мета-анализа, благодаря введению прогестерона можно снизить более чем на 50% частоту преждевременных родов, если женщина лечится 10-12 недель беременности. В настоящее время существует не так много препаратов, которые могли бы наполовину уменьшить тот или иной фактор риска, как прогестерон.

Клинической практике использования натурального прогестерона в профилактике привычного невынашивания беременности неутраченного генеза и результатам исследования PROMISE было посвящено выступление профессора Поля Пиетта (Брюссель, Бельгия).



— Исследование PROMISE было начато в Великобритании для изучения клинического применения натурального прогестерона для предотвращения привычного невынашивания неясного генеза. Известно, что из 100% зачатий только 50% завершаются рождением живого ребенка (рис. 1). В 15% случаев подтвержденной беременности происходит спонтанный выкидыш.

Привычное невынашивание — это потеря трех и более беременностей подряд. Его ожидаемая частота составляет 0,3%, в то время как наблюдаемая частота такого невынашивания гораздо выше — 0,8-1%. Таким образом, у 1-2% пар привычное невынашивание приводит к неблагоприятному исходу беременности. Эта величина значительно превосходит ту, что можно ожидать просто по стечению обстоятельств (0,35). Значит, существуют закономерности для таких исходов. Отмечено, что у женщин в возрасте 18-29 лет или даже между 30-35 годами риск случаев зуплоидных выкидышей повышается (рис. 2).

Это наблюдение частоты зуплоидных выкидышей в зависимости от возраста матери важно, поскольку в предупреждении таких выкидышей прогестерон может быть эффективным, что мы и попытаемся продемонстрировать на самом высоком уровне доказательной медицины (уровень I) в исследовании PROMISE.

Этиология привычного невынашивания включает очень много причин. Среди важных и хорошо изученных — отклонения в кариотипе родителей; аномалии матки (например, матка с перегородкой); антифосфолипидный синдром; наследственная и приобретенная тромбофилия; ауто-

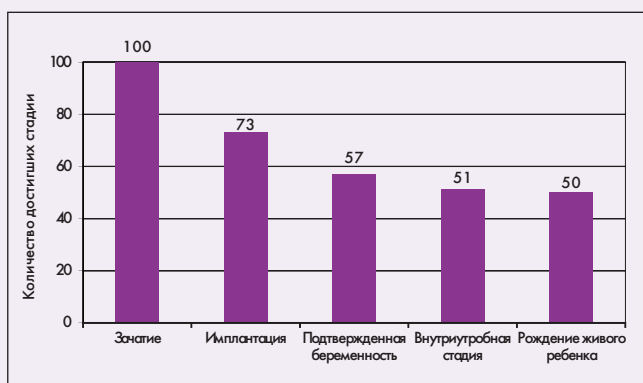


Рис. 1. Выкидыш — наиболее распространенное осложнение беременности

иммунные реакции, эндокринные нарушения. Несмотря на проводимые всесторонние исследования, причина привычного невынашивания определяется только у 50% пар и коэффициент рождаемости живых младенцев при последующих беременностях составляет не выше 70%. Вершина доказательной медицины — метаанализ данных трех проведенных ранее исследований — показывает тенденцию к уменьшению числа случаев привычного невынашивания при использовании прогестерона на 50%. Однако ввиду небольшой выборки этот тренд не достиг пока статистической значимости. Поэтому организовывая очень большое исследование PROMISE, мы стремимся к статистической значимости результатов.

Роль прогестерона в поддержании беременности такова, что среди факторов риска спонтанного выкидыша (возраст матери, индекс массы тела и пр.) уровень прогестерона  $\leq 12$  нг/мл является самым значимым фактором, который в 2,24 раза повышает риск спонтанного выкидыша.

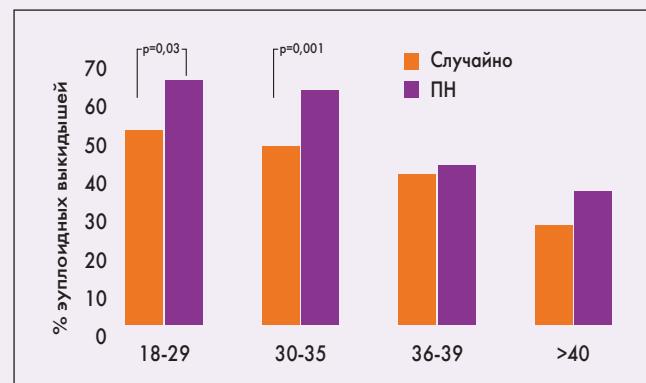


Рис. 2. Наблюдение частоты зуплоидных выкидышей в зависимости от возраста матери

Конечно, есть различия как в химической формуле, так и по действию на эндометрий натурального микронизированного (Утрожестан) и синтетического прогестерона. Утрожестан занимает особое положение среди других препаратов благодаря тому, что это натуральный прогестерон, который хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и через слизистую влагалища. Хорошая усвояемость достигается благодаря упаковке капелек жирного раствора прогестерона в микроскопические пузырьки — микросомы. Отличием Утрожестана от других аналогов служит полное химическое повторение молекулы эндогенного прогестерона. Физиологическое действие Утрожестана обусловлено сохранением в его молекуле первых двух колец и наличием между этими кольцами двойной связи между 4 и 5 атомами углерода. У всех остальных прогестинов имеют место изменения в расположении колец и двойных связей в молекуле, что отражается на их способности связываться с рецепторами. Используя одинаковую дозу прогестерона и дидрогестерона, в первом случае мы получаем состояние эндометрия, оптимальное для имплантации, а в другом — задержку лютеиновой фазы на 2-3 дня, что является не подходящей для имплантации ситуацией. Прогестерон, активное вещество препарата Утрожестан, способствует нормальной секреторной трансформации эндометрия у женщин, вызывая переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Он обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, артериальное давление и систему гемостаза, имеющегося в той или иной степени у синтетических аналогов. Таким образом, очень важно хорошо отбирать вещества, которыми мы пользуемся. Следуя принципам доказательной медицины, исследование PROMISE проводится для того, чтобы научно обосновать имеющиеся доводы в пользу использования микронизированного прогестерона (Утрожестан). Данный препарат представляет собой капсулы для перорального или интравагинального применения, содержащие по 100 мг или 200 мг натурального микронизированного прогестерона каждая.

PROMISE — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование терапии прогестероном в I триместре для снижения числа выкидышей у женщин, имеющих в анамнезе необъясненное привычное невынашивание. Отобранная доза — 400 мг интравагинально дважды в день как можно быстрее после положительного теста на беременность (гестационный возраст менее 6 недель) в течение 12 недель (или ранее при выкидыше до 12 недель). Критерий эффективности — это, соответственно, 24 недели, более 24 недель, рождение здорового ребенка, выживаемость через 28 дней неонатального периода.

Контроль — это группа плацебо (капсулы плацебо идентичного внешнего вида в аналогичном режиме). Важно очень точно подсчитать необходимую выборку: достаточный уровень мощности для решающего исследования PROMISE возможен при участии в нем не менее 700 женщин.

Продолжение на стр. 69.



# Современные аспекты невынашивания беременности

Продолжение. Начало на стр. 67.

Чтобы завершить такое исследование, подвести итоги PROMISE, провести сравнительный анализ подгрупп и слоев (возраст матери до и после 30 лет, время начала прогестероновой терапии и пр.), коррекцию чувствительности и логистическую регрессию потребуются не менее трех лет. Профессор Rajendra Rai руководит этим исследованием. Мы надеемся получить современные лучшие доказательства уровня IA, возможность 50% снижения выкидышей при привычном невынашивании (в Великобритании это 4 тыс. случаев в год).

О том, какое место принадлежит натуральному прогестерону в медикаментозной профилактике повторных осложнений беременности у пациенток с тромбофилией, рассказала доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Виктория Омаровна Бицадзе.



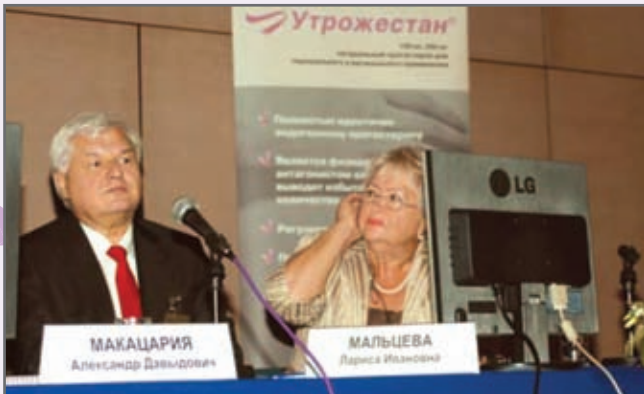
— Как известно, привычное невынашивание беременности обычно ассоциировалось с прерыванием или потерей трех или более следующих друг за другом беременностей на сроке до 20 недель. В этиологии привычного невынашивания — хромосомные и генетические аномалии, гормональные причины (недостаточность лютеиновой фазы, гипо- и гипертиреоз, антитела к тиреоидной пероксидазе, сахарный диабет), внутриматочные синехии и аномалии строения матки, лейомиомы матки, деформации шейки матки и истмико-цервикальная недостаточность, инфекции. Все эти причины хорошо изучены. Тем не менее открытия, которые были сделаны в клинической гемостазиологии и молекулярной биологии за последние 20 лет, в частности открытие антифосфолипидного синдрома (АФС), в основе которого лежит образование аутоантител к фосфолипидным детерминантам большинства органов и тканей, позволили по-новому взглянуть на структуру репродуктивных потерь и ранних и поздних осложнений беременности.

После открытия АФС получил право на жизнь термин «синдром потери плода», под которым сегодня понимаем один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность); неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности; мертворождение; три или более самопроизвольных выкидыша на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания. Выяснилось, что и генетическая тромбофилия, и АФС, смешанные формы тромбофилии оказывают свои эффекты в процессах имплантации, инвазии трофобласта и плацентации не только через тромбообразование. К нетромботическим эффектам антифосфолипидных антител (АФА) относятся изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона через взаимодействие АФА с клетками эмбриона; повреждение трофобласта активированным комплексом; снижение глубины инвазии трофобласта в результате связывания АФА с эндотелием материнских сосудов и нарушением взаимодействия трофобласт-эндотелий за счет изменения экспрессии адгезии трофобласта; аномальное формирование трофобласта в результате непосредственного связывания с АФА; нарушение слияния синцития; подавление продукции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), основная функция которого — обеспечение беременности прогестероном. Соответственно тромбофилия, в частности АФА, путем подавления ХГЧ ведет к прогестероновой недостаточности в ранние сроки беременности. Анти-ХГЧ-эффект, эффекты АФА приводят к прогестероновой недостаточности с дефектами имплантации, инвазиями трофобласта и плацентации, что влечет за собой синдром потери плода, бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения, ранние преембрионические потери, а также такие широко распространенные поздние осложнения беременности, как преэклампсия, синдром задержки развития плода и антенатальная гибель плода (рис. 3).

По данным разных авторов, от 25% до 70% невынашиваний и осложнений беременности могут быть связаны с той или иной формой тромбофилии, когда исключены все другие известные причины. Тем не менее единственная причина осложнений редко встречается в медицине. Как правило, причины смешанные. Мы можем видеть пациентку и с эндокринными формами невынашивания беременности, и с инфекцией, и с тромбофилией. Соответственно прогноз в таких ситуациях намного хуже, поэтому важно правильно выбрать адекватную профилактическую терапию.

Общие принципы профилактики тромботических и нетромботических тромбофилий:

- установление природы тромбофилии (приобретенная/генетическая);
- специфическая дифференцированная профилактика (НМГ, фолиевая кислота, гиполипидемические средства и антиоксиданты, антиагреганты, концентраты естественных антикоагулянтов и, безусловно, поскольку при АФС имеет место анти-ХГЧ-эффект и снижение прогестероновой поддержки, необходимо назначение препаратов натурального прогестерона). Единственный препарат натурального прогестерона в российских аптеках — это Утрожестан.



Крайне важно с точки зрения применения препарата натурального прогестерона у пациенток с тромбофилией, что применение Утрожестана соответствует строгим критериям безопасности и эффективности терапии как для матери, так и для плода.

Если в ранние сроки беременности прогестерон решает очень многое, то во II и III триместрах беременности, когда в условиях тромбофилии повышение свертываемости крови носит не физиологический, а патологический характер и возможно тромбирование сосудов плаценты с формированием фетоплацентарной недостаточности, адекватные дозы НМГ в терапии также крайне важны.

В последнее время все больше становится пациенток с метаболическим синдромом (МС). Это пациентки с приобретенной тромбофилией (в ряде случаев — генетической), связанной с системой фибринолиза, которые, как правило, имеют нарушенный углеводный и липидный обмен, проблемы с уровнем прогестерона и пр. Эти пациентки с ранних сроков беременности нуждаются в дополнительной терапии препаратами натурального прогестерона. И выбор препарата здесь очевиден — это Утрожестан (рис. 4). Утрожестан в полной мере обладает свойствами натурального прогестерона.

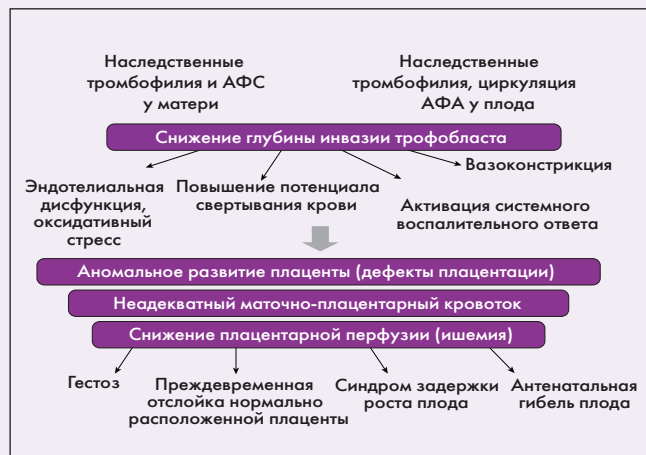


Рис. 3. Механизмы нарушения беременности, связанные с тромбофилией

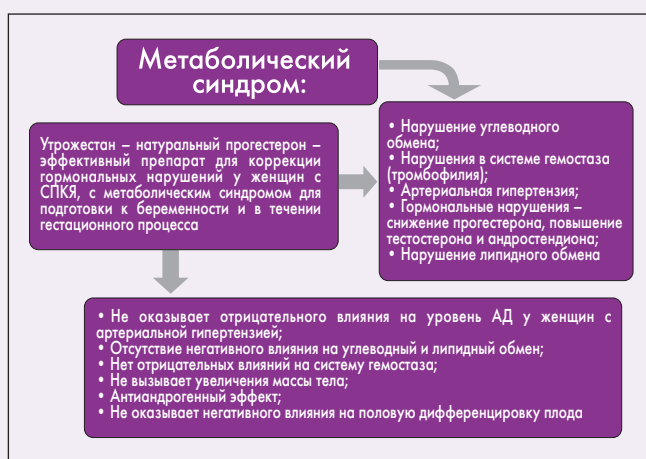


Рис. 4. Эффекты препарата натурального прогестерона Утрожестан для коррекции гормональных нарушений у женщин с метаболическим синдромом

Применение препарата натурального прогестерона не оказывает отрицательного влияния на уровень артериального давления, на систему гемостаза, но оказывает андрогенрегулирующий эффект, который связан с метаболитами только натурального прогестерона, которые не присущи ни одному синтетическому гестагену. Ни один из синтетических аналогов не обладает таким важным свойством, как способность полностью повторять метаболизм эндогенного прогестерона, тогда как химическая формула Утрожестана и его метаболизм идентичны натуральному прогестерону.

У пациенток с МС крайне высок уровень провоспалительных цитокинов, которые опосредуют и риск развития преэклампсии в поздние сроки беременности, в том числе отеков, почечной патологии и т.д. Прием Утрожестана во многом решает вопросы, связанные с назначением антидиуретических препаратов во время беременности, так как Утрожестан регулирует водно-электролитный баланс и способствует выведению жидкости и натрия. Прием 200 мг Утрожестана аналогичен приему 25-50 мг спиронолактона, часто назначаемого пациенткам с отеками. Помимо антиальдостеронового действия, Утрожестан оказывает положительное нейротропное и седативное действие. Прием Утрожестана способствует формированию доминанты беременности и ингибирует реакции отторжения плода (опосредованно через систему Т-лимфоцитов).

Особенности ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения были отражены в докладе кандидата медицинских наук, ведущего специалиста клиники «Мать и дитя», члена Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии, Дилором Пулатовны Камиловой.

— У всех женщин, прошедших программу ЭКО, имеется хотя бы один, а чаще несколько отягощающих факторов, в том числе бесплодие вследствие недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), привычное невынашивание беременности в анамнезе. Эндокринные нарушения (соответственно ненормальный фолликулогенез, отсутствие нормальной овуляции, НЛФ), сопутствующие эндокринные заболевания (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперандрогения), урогенитальные



инфекции — все это сопровождается дефицитом эндогенного прогестерона, что также требует поддерживающей терапии НЛФ. Кроме того, наши пациентки — это женщины с определенной эмоциональной, даже можно сказать, психогенной готовностью. И в данном случае очень часто значительные дозы прогестерона врачи назначают прежде всего для того, чтобы использовать очень хороший нейротропный эффект прогестерона. По совокупности факторов, связанных с этиологией и патогенезом бесплодия, характером и длительностью лечения, соматическим здоровьем, особенностями психоэмоционального статуса и технологии ЭКО, пациентки относятся к группе риска по невынашиванию беременности. Индукция суперовуляции рассматривается как фактор риска невынашивания беременности в связи с возникающей относительной гиперэстрогенией, которая нарушает секреторную трансформацию эндометрия и приводит к НЛФ. Вследствие низкого уровня эндогенного прогестерона поддержание лютеиновой фазы гестагенами является обязательным. Таким образом, возникает необходимость в назначении препаратов прогестерона. С этой целью используют препараты натурального прогестерона (Утрожестан). При этом предпочтение отдают вагинальным формам в силу их фармакокинетических преимуществ, так как соотношение метаболитов, определяющих основной эффект, зависит от пути введения прогестерона. При вагинальном назначении прогестерон очень быстро накапливается в тканях, практически путем перфузии, происходит постепенное нарастание и поддержание его постоянной концентрации. Мы используем препарат Утрожестан в различных дозах: 200-400 мг в I и II триместрах беременности с целью профилактики привычного выкидыша, 200-300 мг после стимуляции моноовуляции, 600 мг после ЭКО с постепенным снижением дозы. Соответственно, если мы имеем те же результаты при меньшей дозе, нет необходимости повышать лекарственную нагрузку пациенткам, помня о том, что они до этого получили значительные дозы гормональных препаратов. Как правило, поддерживающая терапия не требует гормональной коррекции и мониторинга в процессе назначения в лютеиновую фазу, потому что показатели концентрации в крови как эстрогенов, так и прогестерона различны у пациенток как в циклах с зачатием, так и в циклах с отсутствием беременности, и поэтому невозможно сказать, в зависимости от какой концентрации в крови какая коррекция дозы необходима. Коррекция дозы не нужна и в случае многоплодной беременности, терапия в достаточной дозе для поддержания нормальной второй фазы назначается сразу для создания всех условий нормальной имплантации и ведения ранних сроков беременности.

Подготовила В. Павлова

Статья напечатана в сокращении.  
«Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии»,  
№ 7, декабрь 2009 г.