

Сохранение беременности на ранних сроках: эндокринология жизни

В рамках проходившей научно-практической конференции и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины с международным участием «Экстрагенитальная патология в акушерстве. Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (6-8 октября, г. Ялта) состоялся спонсорский симпозиум компании «Солвей Фармацевтикалз», в 2009 г. вошедшей в состав «Абботт».

Темой данного мероприятия стала «вечная проблема» акушерства и гинекологии – ведение пациенток с угрозой невынашивания беременности.

Какие факторы являются пусковыми в развитии подобных нарушений? Эффективность каких современных подходов в терапии невынашивания беременности (НБ) подтверждена наукой и практикой? Ответам на эти и другие важные вопросы были посвящены доклады ведущих украинских специалистов.

Заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, главный специалист МЗ Украины по специальности «детская гинекология», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук остановилась на недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) как причине невынашивания беременности.



– НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (меньше 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на два дня (A.J. Castelbaum,

2002), – является относительно «молодой» нозологической единицей. Первые предположения о связи дефицита прогестерона с НБ были высказаны в 1929 г. Allen и соавт. Спустя 8 лет Rock и Bartlett отметили потенциальную значимость в генезе бесплодия и НБ изменений состояния эндометрия в секреторную фазу цикла, а в 1949 г. Jones обосновала их роль в патогенезе развития данных нарушений. В 1950 г. были приняты критерии НЛФ на основании гистологических изменений в разные фазы цикла.

К обсуждению вопроса относительно НЛФ вернулись только в 2002-2004 гг. Было пересмотрено отношение к гистологическому исследованию как основному диагностическому критерию НЛФ: доказано, что погрешность при повторной оценке гистологических образцов составляет 27%, разными исследователями – 65%, поэтому в настоящее время предпочтение отдается неинвазивным методам (ультразвуковой мониторинг менструального цикла, тесты функциональной диагностики, доплерография, определение уровня прогестерона).

НЛФ может развиваться вследствие нарушений овуляции, преждевременного лютеолиза, поражения рецепторов прогестерона. Причинами развития данного состояния могут являться стрессовые влияния, травмы, инфекционные заболевания, ятрогении. Важную роль играет длительный хронический стресс, на фоне которого наблюдается повышение уровня свободных радикалов, разрушение митохондрий, гиперпролактинемия. НЛФ можно отнести к стрессиндуцированным расстройствам, которые долгое время носят субклинический

характер. Часто первым его проявлением является именно НБ.

В исследованиях, изучавших влияние кратковременного стресса на приматов, было показано, что после стрессового воздействия циклы оставались овуляторными, но сопровождалось снижением уровня прогестерона на 51,6%, особенно если оно имело место в начале фолликулярной фазы; также наблюдалось снижение пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Описанные нарушения наблюдались в течение 3-4 циклов и коррелировали с персистенцией постстрессовой гиперкортизолемии.

Дефицит прогестерона способствует снижению уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ, при отсутствии нормализации прогестерона наблюдается снижение уровня ЛГ в следующем цикле.

В системном обзоре, охватившем публикацию 1980-2007 гг., был сделан вывод, что основная масса современных эпидемиологических данных подтверждает наличие независимой связи между стрессом и НБ. Также доказано влияние дидрогестерона на сохранение беременности.

Оригинальное ретроспективное исследование по типу случай-контроль, проведенное на базе нашей клиники, включало 216 пациенток с идиопатическим НБ (две и более замерших беременности в I триместре) и 250 женщин без нарушения репродуктивной функции. Были исключены все доказанные причины НБ.

После проведенного исследования выявили, что уровень воспринимаемого стресса (комбинированный показатель, позволяющий оценить воздействие стрессорного фактора и индивидуальную реакцию женщины) у пациенток с НБ выше. Также отмечено, что этот показатель выше у женщин, охватывающих 2-3 должности, занимающихся высококвалифицированным трудом, сопряженным с высокой ответственностью.

При УЗ-мониторинге у 84,3% пациенток исследуемой группы выявлены нарушения функции яичников (по данным деталь-

ного анамнеза этот показатель составлял 52,8%). Кроме того, уровни ФСГ, ЛГ и прогестерона (приблизительно в пять раз) у этих женщин снижены.

118 пациенток с НЛФ на фоне хронического стресса были распределены по группам: модификации образа жизни и приема антистрессовой терапии (n=35); модификации образа жизни, антистрессовой терапии и Дуфастона в дозе 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 26-й день цикла (n=41); монотерапии Дуфастоном в дозе 10 мг 2 раза в сутки (n=42). Длительность лечения составила три месяца.

Критериями эффективности лечения служили изменения уровней ФСГ и ЛГ в середине I фазы и в период овуляторный период после завершения лечения и уровень стрессового напряжения, который оценивали один раз в месяц. Было выявлено, что даже на фоне монотерапии Дуфастоном повышались уровни ФСГ, ЛГ, снижался уровень восприятия стресса. В группе приема антистрессовой терапии также наблюдалась нормализация вышеуказанных показателей. В случае привычного невынашивания беременности (ПНБ) показано назначение антистрессовой терапии и гестагенов, поскольку такой подход являлся наиболее эффективным.

Следует помнить, что первичной задачей терапии НЛФ является создание оптимальных условий для созревания фолликула и овуляции путем устранения нарушающих этот процесс воздействий. Лечение препаратами прогестерона – важная составляющая прегравидарной подготовки женщин, находящихся в состоянии психосоциальной адаптации.

Целесообразность применения Дуфастона в антистрессовой терапии подтверждают данные множества публикаций, свидетельствующие о его влиянии на различные патогенетические звенья процесса. В настоящее время в нашей клинике накоплен огромный положительный опыт применения Дуфастона – он является наиболее часто назначаемым лекарственным средством. Следует отме-

тить, что этот препарат не нуждается в рекламе, поскольку хорошо знаком практическим врачам и широко ими используется.

Как говорится в Книге Экклезиаста, «только тогда, когда мы не взволнованы, только тогда, когда мы не встревожены, мы сохраняем способность делать правильные вещи в правильное время правильным образом», поэтому антистрессовая терапия с применением гестагенов – ключ к сохранению психоэмоциональной и репродуктивной гармонии, отметила профессор Т.Ф. Татарчук.

Рассмотрению роли иммунологических нарушений в патогенезе прерывания беременности ранних сроков посвятила доклад профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Демина.



– НБ является исходом 15-20% всех запланированных беременностей. Данная патология ассоциируется со значительными эмоциональными и финансовыми затратами, кроме того, при наличии в анам-

незе трех самопроизвольных абортов вероятность прерывания последующей беременности составляет 50,2-56,7%.

Среди причин НБ выделяют:

- объяснимые (в 50-60% случаев):
 - генетические (хромосомные и генные аномалии);
 - инфекционные заболевания;
 - эндокринные нарушения;
 - аутоиммунные механизмы;
- необъяснимые причины (40-50% случаев):
 - недостаточная иммуносупрессия;
 - реакция иммунной системы матери (нарушение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1).

Для подтверждения гипотезы о влиянии прогестерона и гестагенов на цитокиновый и иммунный профиль была проведена серия экспериментальных и клинических исследований: экспериментальная работа J. Szekeres-Bartho (Венгрия), посвященная определению прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF) и его влиянию на соотношение Th1/Th2; исследование R. Raghupathy (Кувейт), оценивавшее влияние дидрогестерона на выработку цитокинов Th1 и Th2; работа El-Zibdex (Иордания) по применению дидрогестерона в профилактике ПНБ; рандомизированное клиническое исследование профессора Wasch (Австрия).

По мнению директора департамента репродуктивной медицины и перинатологии факультета акушерства и гинекологии Университета г. Пиза (Италия), президента Международной ассоциации гинекологов-эндокринологов А. Genazzani, выбор дидрогестерона в качестве иммуномодулятора обусловлен его положительными свойствами – предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, селективным действием, отсутствием антиандрогенных и антиэстрогенных свойств, способностью повышать уровень PIBF



и Th2 и снижать Th1, отсутствием тератогенного и эмбриотоксического влияния.

PIBF является ключом к сохранению беременности. Он способствует сдвигу количества Т-хелперов в сторону Th2, выработке антител, не обладающих abortогенным действием, уменьшает число NK-клеток.



За основу рандомизированного проспективного контролируемого исследования, проведенного на базе нашей кафедры, была взята следующая рабочая гипотеза: применение дидрогестерона при угрозе прерывания беременности обеспечит повышение уровня PIBF и нормализацию цитокинового профиля (преобладание противовоспалительных цитокинов над провоспалительными, что соответствует норме при физиологически протекающей беременности). Цель исследования – оценка иммуномодулирующего эффекта и клинической эффективности дидрогестерона в лечении угрозы прерывания беременности.

В исследование включили женщин с признаками угрозы прерывания беременности со сроком гестации 7-8 нед, коррекция гормональных нарушений которым ранее не проводилась. Наличие тяжелой соматической патологии, аномалии развития матки, антифосфолипидный синдром, инфекционные заболевания и транслокации генов отнесли к критериям исключения. Участниц разделили на три группы: в основную и группу сравнения вошли по 30 женщин с угрозой прерывания беременности, получавшие комплексную терапию с применением дидрогестерона 10 мг 2 раза в сутки в течение двух недель и без применения гормональных препаратов; контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью. Спектр проводимых исследований включал изучение гормонального профиля, состояния Т-клеточного иммунитета и цитокинового профиля, определение уровня PIBF в моче (проводилось в лаборатории Высшей медицинской школы Университета г. Пеш, Венгрия).

На I этапе анализировались исходные данные участниц (у женщин с угрозой прерывания беременности уровень PIBF, прогестерона, клеток CD4 был ниже, а ФНО α , ИЛ-2, ИФН γ выше такового у здоровых женщин); на II этапе сравнивали эффективность применения Дуфастона (основная группа) и симптоматического лечения (группа сравнения). На III этапе провели сравнение эффективности лечения в исследуемых группах. На IV этапе изучали уровень PIBF и цитокиновый профиль у женщин

с самопроизвольным прерыванием беременности и с сохраненной беременностью.

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. При физиологически протекающей беременности наблюдается повышение уровня PIBF и толерантности иммунной системы женщины, которая выражается в преобладании цитокинов Th2 над цитокинами Th1 (соотношение уровня γ -интерферона к интерлейкину (IL) 10 равно 0,53); в снижении уровня опухольнекротизирующего фактора и IL 2, CD-16.

2. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями PIBF и IL 10, а также отрицательная – между PIBF и γ -интерфероном, что доказывает непосредственное влияние PIBF на цитокиновый статус беременной.

3. Обнаружено статистически значимое снижение уровня PIBF у пациенток с угрозой прерывания беременности, приводящее к изменениям



в иммунной системе в сторону провоспалительных цитокинов: соотношение γ -интерферона к IL 10 равно 2,2; повышение уровня опухольнекротизирующего фактора в 2,1, а IL 2- в 1,9 раза.

4. Доказано, что применение препарата Дуфастон приводит к повышению уровня PIBF и восстановлению нарушенной иммунной модуляции. При этом показатели уровня клеточного иммунитета и цитокинового статуса практически соответствуют таковым при физиологически протекающей беременности.

5. Применение Дуфастона у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре позволяет снизить частоту самопроизвольных абортс с 33,33 до 13,33%. Препарат при этом не обладает побочным действием и хорошо переносится.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Леонид Борисович Маркин осветил роль нарушений маточно-плацентарного кровотока в НБ.

– Актуальной проблемой современной перинатальной медицины является НБ, которое включает такую патологию, как привычный выкидыш (ПВ) (N96 в МКБ-10). Несмотря на мероприятия, проводимые по оздоровлению женского населения, частота ПВ не имеет тенденции к снижению и достигает 55%. В 50% случаев спонтанное прерывание беременности происходит в ее первой половине.

Причины ПВ многочисленны и разнообразны. Значительную роль в этиологии ПВ играют эндокринные факторы, генитальные инфекции, хромосомные нарушения, иммунологические факторы, экстрагенитальные заболевания беременных. Особого внимания заслуживает тот факт, что частота идиопатического (неопределенной этиологии) ПВ составляет 45-57%.



Принципиальное значение для нормального развития беременности имеет нормальное течение гестационной перестройки гемодинамических процессов в единой функциональной системе материнский организм-плацента-плод. У женщин с несложным течением I триместра беременности доплерометрическое исследование выявляет прогрессирующее формирование низкорезистентного кровотока в бассейне маточной артерии (МА). Так, систоло-диастолическое соотношение (С/Д) в МА снижается с $9,68 \pm 0,07$ в 8-9 нед до $8,09 \pm 0,06$ в 10-11 нед и до $3,15 \pm 0,05$ в 12-13 нед.

Снижение периферического сосудистого сопротивления на протяжении I триместра гестации отображает перестройку эндометриальных сегментов спиральных артерий (СА) в процессе первой волны инвазии цитотрофобласта в миометрий. Эндovasкулярная инвазия трофобласта в децидуальные участки СА наиболее выражена на 8-й – 10-й неделе беременности. Трофобласт проникает в просвет сосудов плацентарного ложа матки (эндovasкулярный трофобласт) и вызывает деструкцию средней оболочки артерий с образованием фибриноида. Гестационная трансформация СА способствует становлению адекватного маточно-плацентарного кровообращения, нормальному течению процессов плацентации, созданию соответствующих условий для прогрессирования беременности.

Заслуживает внимания тот факт, что в 65% случаев спонтанного прерывания беременности наблюдается задержка формирования низкорезистентного преплацентарного кровотока. В этих случаях на 10-11-недельном сроке беременности С/Д в МА составляет $9,45 \pm 0,08$.

Известно, что морфологическим субстратом патологических кривых скоростей кровотока в МА в I триместре беременности является неполная трансформация СА в маточно-плацентарные сосуды, нарушение процессов первой волны инвазии цитотрофобласта. При снижении инвазивной активности цитотрофобласта наблюдается сохранение эластомышечного каркаса эндометриальных сегментов сосудов плацентарного ложа матки, их способности реагировать на вазомоторные стимулы. Последнее обуславливает лимит маточно-плацентарной перфузии, недостаточность кровотока в межворсинчатом пространстве, формирование зон некроза в базальной части децидуальной оболочки и в дальнейшем отторжение плаценты.

Таким образом, лечение угрозы НБ предусматривает осуществление мероприятий, направленных на коррекцию расстройств гестационной перестройки маточно-плацентарного кровотока.

С целью профилактики репродуктивных потерь широко используется Дуфастон

(дидрогестерон) – ретроизомер натурального женского прогестерона, эффективный при пероральном приеме. Препарат вызывает децидуальные изменения эндометрия и готовит его к имплантации; способствует развитию и росту миометрия, а также его васкуляризации; поддерживает миометрий в нормотонусе путем снижения синтеза простагландинов.

В период беременности эндогенный прогестерон играет особую важную роль в сохранении беременности, так как под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF).

Помимо этого, исследования последних лет (Т. Simonchini, 2007) продемонстрировали, что Дуфастон оказывает стимулирующее влияние на продукцию эндотелиального фактора релаксации – оксида азота (NO). Последний способствует дилатации СА, снижению агрегации тромбоцитов, становлению адекватного маточно-плацентарного кровотока. В результате двойной механизм действия Дуфастона (стимуляция продукции PIBF и NO) при угрозе НБ обеспечивает увеличение вероятности рождения здоровых детей на треть. Преимуществами препарата Дуфастон по сравнению с прогестероном являются:

- более высокая прогестагенная активность (в 20 раз);
- быстрое всасывание;
- стабильная концентрация в плазме крови;
- минимальное воздействие на печень.

Кроме того, Дуфастон не угнетает выработку собственного прогестерона плацентой, не вызывает маскулинизации плода женского пола и феминизации плода мужского пола, не влияет на уровень артериального давления, массу тела и показатели свертывающей системы крови. При угрозе прерывания беременности Дуфастон назначают по схеме: 4 табл. одномоментно, затем по 1 табл. через каждые 8 ч до исчезновения симптомов. Для лечения привычного невынашивания беременности препарат назначают по 1 табл. 2 раза в сутки до 20 нед беременности.

Хочется отметить, почтенный «возраст» Дуфастона – в Украине он применяется 10, а в мире уже 50 лет.

Параллельно с научно-практической конференцией состоялась выставка ведущих фармацевтических производителей, в рамках которой особенно ярко выделялся стенд генерального спонсора – компании «Солвей Фармацевтикалз», в 2009 г. вошедшей в состав «Абботт». В этом году компания отмечает день рождения своего «ребенка» – препарата Дуфастон: десятую годовщину его применения в Украине и золотой юбилей использования в мировой практике.

Все участники могли сделать памятное фото возле праздничного стенда, украшенного желто-красным облаком воздушных шариков, и надувного земного шара, символизирующего широкое признание препарата Дуфастон на различных континентах и его заботу о сохранении репродуктивного здоровья во всем мире.

Каждый день на планете рождаются дети, которых могло не быть, маленькие люди, появление которых на свет стало возможным благодаря применению Дуфастона. Сохранять миру будущее – именно это является главной миссией данного препарата.

Подготовила **Ольга Радучич**

