

Когда мы в силах помочь женщине стать матерью...

22 сентября в рамках XIII съезда акушеров-гинекологов, прошедшего в г. Одессе, компания Abbott провела сателлитный симпозиум, посвященный актуальным проблемам беременности. На симпозиуме были представлены доклады ведущих специалистов Украины и России, касающиеся клинической фармакологии гестагенов, вопросов невынашивания беременности и прегравидарной подготовки, нарушения маточно-плацентарного кровотока, а также лечения дисбиоза влагалища.

Заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой помощи Московского государственного медико-стоматологического университета, доктор медицинских наук, профессор Аркадий Львович Верткин с позиции клинической фармакологии дал оценку эффективности и безопасности применения гестагенов препаратов в терапии угрозы прерывания беременности.



— «Ежегодно в России прерывается около 200 тыс. беременностей», — эти слова принадлежат известному российскому ученому, академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Ивановичу Кулакову. Именно этой важной

проблеме посвящен настоящий доклад. Как известно, проблема невынашивания беременности связана с гормоном беременности прогестероном.

Сегодня фармацевтической промышленностью синтезировано достаточное количество препаратов прогестерона, что отображено в классификации гестагенов. Согласно этой классификации выделяют натуральные и синтетические гестагены, последние в свою очередь разделяются на структурно сходные прогестерону и структурно сходные тестостерону.

С точки зрения клинической фармакологии, несмотря на общепринятость, указанная классификация не отражает действительности, так как понятие натуральности в фармакологии не существует.

Если интерпретировать термин «натуральность», то натуральными продуктами могут считаться только биологически активные добавки. Ничего натурального в фармакологии быть не может, и такие безобидные отвлекающие обозначения, как «идентичный натуральному» или «биоидентичный», не должны вводить практикующего врача в заблуждение. Лекарственные вещества — это всегда продукт химического синтеза.

Прогестерон, представляемый как натуральный, является промежуточным этапом в синтезе более совершенного гестагена дидрогестерона, получаемого путем ультрафиолетового воздействия на уже упомянутый выше предшественник.

Первый (общий) этап этого химического процесса начинается с синтеза диосгенина из действительно природного сырья — дикого ямса или сои.

Вероятно, эволюция синтеза гестагенов на этом не остановится, и вскоре на рынке появятся новые поколения синтетических аналогов прогестерона с меньшей нагрузкой и меньшим возможным негативным влиянием на организм матери. В целом же, если нас интересует объективная оценка гестагенов препаратов, используемых для лечения невынашивания беременности либо проведения прегравидарной подготовки, то она возможна исключительно с позиции клинической фармакологии. Такая оценка осуществляется по двум главным параметрам — **эффективности и безопасности**.

Фармакоэкономика не должна использоваться в качестве критерия оценки препарата, и она является артефактом в клинической фармакологии.

Эффективность препарата определяется биодоступностью (абсорбция, эффект первого прохождения через печень, лекарственная форма) и сродством к прогестероновым рецепторам.

Биодоступность лекарственного средства может быть повышена путем активации другими веществами, увеличения дозы, модификации или создания масляных растворов. Что касается дидрогестерона, то с целью повышения его биодоступности был использован механизм модификации — единственный механизм, не влияющий на профиль безопасности препарата. Хочется выразить сомнения относительно целесообразности чрескожного и интравагинального введения гестагенов препаратов как путей, повышающих их биодоступность.

С позиции клинической фармакологии любой путь введения препарата приводит к его прохождению через печень.

Говоря о биодоступности, не следует забывать о том, что неоспоримое преимущество для всасывания лекарственного вещества имеет слизистая оболочка кишечника, а не слизистая оболочка влагалища или матки. В среднем при интравагинальном введении микронизированного прогестерона всасывается порядка 5% от всей введенной дозы, что обусловлено отсутствием во влагалище необходимых условий для всасывания лекарственных средств. Именно этим вызвана необходимость применения значительно более высоких доз микронизированного прогестерона.

Дидрогестерон, применяющийся перорально, обеспечивает почти 100% биодоступность при высокой абсорбции в кишечнике.

Согласно данным клинической фармакологии молекула дидрогестерона в отличие от других гестагенов сохраняет высокую аффинность только к рецепторам прогестерона.

Безопасность препарата определяется особенностями метаболизма, сродством к другим стероидным рецепторам, экстрагенитальными эффектами и дозой.

Дидрогестерон имеет один активный метаболит 20 α -дигидродидрогестерон и в процессе прохождения через печень не приводит к образованию промежуточных метаболитов, оказывающих побочное действие.

Высокая селективность взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами обуславливает практически полное отсутствие побочных эффектов, связанных с активацией других стероидных рецепторов.

Дидрогестерон не влияет на массу тела беременной женщины, не нарушает липидный обмен, не вызывает напряжения в молочных железах, возникновения акне и себореи. При его приеме не отмечены психопатологические расстройства: он не вызывает беспокойства, раздражительности, агрессии, приступов паники и эмоциональной лабильности.

В заключение позвольте сформулировать семь позиций клинического фармаколога:

- в клинической фармакологии не существует понятия натуральности;
- все экзогенные гестагены — синтетические вещества;
- физиологической абсорбции эпителия влагалища и матки не существует;
- Дуфастон имеет один активный метаболит — 20 α -дигидродидрогестерон;
- высокая селективность взаимодействия дидрогестерона с прогестероновым рецептором обуславливает практически полное отсутствие побочных эффектов, связанных с активацией других стероидных рецепторов;
- дидрогестерон не имеет негативного метаболического и психопатологического эффекта.

Доклад члена-корреспондента НАМН Украины, заместителя директора ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» по научной работе, заведующей отделением эндокринной гинекологии, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук был посвящен современным взглядам на дискуссионные аспекты невынашивания беременности (НБ).



— Затрагивая проблему НБ, следует отметить, что самопроизвольный аборт является очень распространенным в природе явлением. Так, на сегодняшний день известно, что в среднем из 100 беременностей лишь около 25% завершаются жи-

ворождением, в то время как 60% прерываются на пренатальном этапе, а 15% — в малых сроках. В этом контексте долгое время существовала концепция самопроизвольного аборта исключительно как одного из механизмов природного отбора, что обосновывало тактику медикаментозного невмешательства, особенно на ранних сроках. Однако на сегодняшний день более глубокое понимание многогранности этиологии и патогенеза НБ демонстрирует ограниченную применимость этого подхода. В современном мире организм матери подвергается множеству контррепродуктивных факторов, в связи с чем и структура причин НБ сегодня значительно отличается от существовавшей 50 лет назад. Поэтому, на мой взгляд, каждая беременность заслуживает тщательного наблюдения и, при необходимости, медикаментозной поддержки.

НБ можно условно разделить на спорадическое и привычное. Понимание сути причин спорадического невынашивания сводит к минимуму количество женщин, которым теоретически можно не проводить какой-либо терапии при угрозе выкидыша. Спорадическое НБ — прерывание гестации вследствие возникших de novo хромосомных нарушений, острых инфекционных процессов в период беременности; воздействия тератогенных факторов и травмы. Таким образом, причины спорадического НБ имеют транзиторную природу. Одной из частых причин спорадического НБ является транзиторная недостаточность прогестерона на фоне различных факторов.

Вопрос целесообразности применения препаратов прогестерона для предотвращения прерывания беременности уже многие годы является предметом дискуссий. Согласно заключению Кокрановского обзора 2008 г. доказательств, позволяющих оценить эффективность прогестерона во время беременности для профилактики самопроизвольного аборта, все еще недостаточно. Однако критический анализ ситуации показал, что исследования в области НБ сопряжены со значительными трудностями, а именно: полиэтиологическая и многофакторная природа заболевания не позволяет создать однородную группу исследования; рекрутинг беременных в плацебо-контролируемые исследования всегда крайне сложен; существует ряд проблем в диагностировании недостаточности прогестерона. В то же время следует помнить, что результаты крупных наблюдательных исследований и основанные на длительном клиническом опыте заключения экспертов могут лежать в основе клинических рекомендаций в отсутствие более сильных доказательств.

Привычное же НБ подразумевает присутствие у одного из членов супружеской

пары персистирующего фактора (чаще нескольких), приводящих к повторным прерываниям гестации. Напомню, что в нашей стране привычный аборт определяется как две или более беременности подряд, закончившиеся выкидышем. Привычное НБ (ПНБ) — это заболевание, подлежащее лечению и требующее поиска причин, к нему приводящих. К сожалению, на сегодняшний день, как и 10 лет назад, причина ПНБ остается недиагностированной более чем в 50% случаев.

Причины ПНБ можно условно разделить на: доказанные, вероятные (требующие более качественных доказательств) и находящиеся в стадии экспериментальных исследований. Хромосомные аномалии, патология структуры матки (врожденная, приобретенная), антифосфолипидный синдром (АФС), декомпенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников, гиперандрогения являются доказанными причинами ПНБ. Вероятные причины ПНБ многочисленны: недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперпролактинемия, сниженный овариальный резерв, аутоиммунные процессы (антитела к прогестерону, хорионическому гонадотропину человека), аллоиммунные нарушения, врожденные тромбофилии, хронический эндометрит, эндометриоз, курение, алкоголь, кофеин, хронический стресс. К исследуемым причинам относят патологию сперматозоидов; моногенные мутации; полиморфизм генов ферментов детоксикации; полиморфизм генов, отвечающих за экспрессию цитокинов; полиморфизм рецепторов половых гормонов.

Структурная патология матки была в числе первых доказанных причин ПНБ.

Частота врожденных аномалий матки среди женщин с ПНБ в 3 раза выше (6-7%), чем в общей популяции (2%). Наличие однородной матки приводит к прерыванию беременности в более чем 50% случаев, а внутриматочной перегородки — в 65% случаев. Оперативное вмешательство показано при двойной матке или внутриматочной перегородке, а также внутриматочных синехиях, тогда как в случае однородной матки рекомендована выжидательная тактика.

В контексте такой распространенной патологии, как миома матки, на сегодняшний день появляется все больше доказательств того, что не только субмукозные, но и интрамуральные узлы существенно влияют на исход беременности. В свете множества инновационных методов лечения миомы матки вопрос терапевтической тактики для женщин, планирующих беременность, является чрезвычайно актуальным и поэтому рассмотрен в отдельной статье.

Хромосомная патология является причиной 75% случаев невынашивания в I триместре и 30% — во II триместре беременности, при этом 90% аномалий являются количественными, а 10% — структурными. Очень важно вовремя диагностировать и правильно интерпретировать редкие варианты сбалансированных хромосомных аномалий, при которых супружеская пара не имеет шансов на рождение ребенка без применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Частота АФС в популяции колеблется в пределах от 2 до 5%. Диагноз АФС устанавливается на основании Сиднейских критериев 2006 г. Проведение лечения АФС повышает процент вынашивания до 70-80% и снижает риск НБ на 54%, однако не элиминирует осложнения беременности (задержка развития плода, преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты), а также имеет побочные эффекты для матери (остеопения, желудочно-кишечные кровотечения).

Среди множества эндокринных патологий, которые могут выступать причиной невынашивания беременности, рассмотрим НЛФ как патогенетическое звено, через которое реализуется большое количество

Продолжение на стр. 4.

Когда мы в силах помочь женщине стать матерью...

Продолжение. Начало на стр. 3.

нозологий, включенных в МКБ-10. Согласно определению, предложенному Кастельбаумом в 2002 г., НЛФ — это состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (менее 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня.

Прогестерон, как известно, играет основную роль в обеспечении сложной цепочки нейроиммуэндокринных процессов, приводящих к формированию благоприятного для беременности иммунного интерферса маточно-плацентарного пространства, а также децидуализации эндометрия, перестройки кровотока матки, метаболических и психоэмоциональных изменений.

НЛФ, сопровождающаяся дефицитом прогестерона, приводит к нарушению кровоснабжения эндометрия и его десинхронизации. Для терапевтической коррекции указанного состояния эффективным и безопасным является использование дидрогестерона (Дуфастон, Abbott), стимулирующего выработку NO и способствующего формированию нормального маточно-плацентарного кровотока. Важным фармакологическим свойством препарата, отличающим его от других гестагенов, является наличие иммуномодулирующего

женщин с нормальной репродуктивной функцией.

В основной группе отмечалось достоверное снижение уровней ФСГ, ЛГ на 8-й и 14-й дни менструального цикла, а также более низкие уровни прогестерона (13,8 против 32,9 нг/мл) и частота абсолютной гипопрогестеронемии (18% против 3,6%) в сравнении с группой контроля. Все выше описанные изменения в основной группе имели место на фоне значительно более высоких уровней индивидуальной перцепции стресса и концентрации стрессреализующих гормонов.

Для оценки эффективности разработанных терапевтических схем 118 пациенток со стрессиндуцированным НБ были разделены на три группы: I группа получала только антистрессовую терапию (препарат мягкого дофаминэргического действия и седативный препарат растительного происхождения); II группа — антистрессовую терапию в сочетании с поддержкой лютеиновой фазы (Дуфастон 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 26-й день цикла); пациентки III группы получали только поддержку лютеиновой фазы цикла. Длительность терапии составила 3 месяца.

При сравнении эффективности разработанных схем лечения наилучшие результаты в отношении нормализации уровней гонадотропинов, прогестерона, а также снижения уровня индивидуальной перцепции

хронического стресса были зарегистрированы после использования комплексной антистрессовой терапии с поддержкой лютеиновой фазы менструального цикла. Возрастание ФСГ и ЛГ в пределах физиологических значений наблюдалось во всех группах лечения, однако во II группе

НЛФ; применение комбинации антистрессовой терапии с гормональной поддержкой лютеиновой фазы обеспечило наибольшую эффективность в отношении как нормализации овуляторной функции, так и снижения стрессового напряжения у женщин со стрессиндуцированной НЛФ.

Ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Львовского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Екатерина Леонидовна Шатилович в докладе «Морфологические и клинико-фармакологические предпосылки успешного течения беременности» детально остановилась на патологии маточно-плацентарного кровотока и ее медикаментозной коррекции.



— В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности, то есть к I триместру, так как именно в этот период происходят формирование фетоплацентарной системы, закладка органов

и тканей плода, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности.

Аксиомой на сегодняшний день является тот факт, что основные виды акушерской патологии начинают формироваться в I триместре, развиваются во II триместре, а реализуются в III триместре беременности. Принципиальное значение для течения беременности имеет уровень маточно-плацентарного кровотока, который во многом определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий.

Биологическая целесообразность гестационной трансформации спиральных артерий заключается в создании автономности и стабильности маточно-плацентарного кровообращения с целью защиты плода от быстрых перепадов артериального давления матери (вследствие эмоциональных стрессов, физической нагрузки, ортостатических изменений), что должно обеспечивать возрастающие потребности развивающегося плода.

Нарушения гестационной трансформации спиральных артерий, которые приводят к неадекватному кровотоку в маточных артериях и в конечном итоге к отторжению плаценты, наблюдаются в 35% случаев. Это означает, что у трети пациенток следует ожидать патологического течения беременности. Адекватность процессов гестационной трансформации спиральных артерий оценивается на основе доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях.

Прогностически неблагоприятным признаком является величина S/D >9,0 в маточной артерии при 10-11-недельном сроке гестации. Возникновение неадекватного кровотока после I волны эндоскулярной трофобластической инвазии (после 11 недель беременности), обуславливая нарушение II волны инвазии цитотрофобласта, приводящее к выраженному сокращению маточно-плацентарного кровотока во II триместре беременности, а также ишемическим изменениям в плацентарной ткани и нарушению гормонопродуцирующей функции детского места. Все вышеперечисленные процессы обуславливают недостаточную выработку эндогенного прогестерона в организме матери. 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.

Метаболизм дидрогестерона 20 α -дигидродидрогестерон увеличивает экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивает синтез мощнейшего вазодилатора — оксида азота, благодаря чему происходит увеличение маточно-плацентарного кровотока. Последнее приводит к снижению частоты возникновения патологии не только I триместра (невываивание), но и II и даже начала III триместра (преждевременные роды, преэклампсия, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода) беременности.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель цикла постдипломного образования кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета Светлана Родионовна Галич в докладе «Экосистема влагалища: проблемы глобальные и локальные» осветила актуальную проблему состояния микрофлоры влагалища в различные периоды жизни женщины, уделив особое внимание современным подходам к коррекции дисбиоза влагалища.

— Повышенный интерес исследователей и практиков к проблеме дисбиоза влагалища связан не только с широкой распространенностью этого состояния, но и с тем, что, по данным многочисленных исследований, оно ассоциировано с риском развития бесплодия, невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода, воспалительных заболеваний женских половых органов.

Коррекция дисбиоза влагалища путем подавления чрезмерного роста условно патогенных бактерий или сапрофитов включает последующую нормализацию микрофлоры влагалища и восстановление местного иммунитета. Однако у 85% пациенток через 9 месяцев после лечения наблюдается возобновление симптомов заболевания, что существенно влияет на качество жизни и репродуктивный потенциал наших пациенток. В чем же причина рецидивов?

Большинство существующих препаратов для коррекции дисбиоза влагалища содержат лактобактерии кишечного происхождения, характеризующиеся низкими адгезивными свойствами по отношению к эпителиоцитам влагалища. Это значительно снижает эффективность проводимой коррекции. Поэтому появление в арсенале врачей нового пребиотического препарата на основе аскорбиновой кислоты, создающего условия для нормализации собственной вагинальной микрофлоры, — важный шаг к несколько иному подходу к коррекции дисбиоза влагалища. Сегодня Вагинорм С — единственный препарат, который устраняет основные причины развития бактериального вагиноза, снижая кислотность среды во влагалище, что позволяет восстановить собственную микрофлору влагалища, обеспечить стойкий эффект терапии и профилактику рецидивов бактериального вагиноза. Неоспоримым преимуществом Вагинорма С является возможность его применения во время беременности. Препарат выпускается в форме вагинальных таблеток, которые пациентка может легко использовать самостоятельно. Одну таблетку Вагинорма С вводят глубоко во влагалище, лежа на спине, 1 раз в день, вечером перед сном. Действие препарата начинается через 2 часа после введения. Курс лечения, составляющий 6 дней, при необходимости можно продлить.

Клиническое применение препарата подтвердило правильность теоретических представлений о механизме его действия, продемонстрировало эффективность и безопасность, что позволяет сделать вывод о целесообразности указанного подхода к коррекции дисбиоза влагалища.

Подготовила **Наталья Карпенко**

3



эффекта. В многочисленных исследованиях было показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают прогестерониндуцированный блокирующий фактор, который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений эндометрий-эмбрион и способствует выделению большого количества факторов роста и ангиогенеза, необходимых для физиологического развития беременности. Преимущество дидрогестерона также заключается в том, что его можно использовать в период прегравидарной подготовки. Это позволяет применять препарат до наступления овуляции в амбулаторном режиме без риска лютеинизации неовулировавшего фолликула.

В нашем институте на базе отделения гинекологической эндокринологии было проведено исследование, целью которого была разработка методов коррекции стрессиндуцированной недостаточности лютеиновой фазы цикла у женщин с НБ.

На первом этапе в исследовании приняли участие 216 женщин с идиопатическим невынашиванием беременности (основная группа). Группу контроля составили 250

показатели статистически значимо отличались от показателей в III группе и статистически не значимо — от I группы. Наблюдаемая на фоне лечения нормализация фолликулогенеза обеспечила формирование полноценно функционирующего желтого тела. Возрастание концентрации прогестерона было зарегистрировано во всех группах лечения при максимальном росте в группе II (от 14,5 до 31,2+3,1 нмоль/л). Следует отметить, что монотерапия дидрогестероном сопровождалась снижением стрессового напряжения и нормализацией уровней гонадотропных гормонов, что подтверждает данные экспериментальных исследований об участии прогестерона в модулировании стресс-реактивности организма.

На основании представленных результатов были сделаны такие выводы: хроническая гиперактивация стрессреализующей системы является одной из частых причин овуляторных дисфункций, в частности

