

# Счастье — это рождение здорового ребенка

## ...или как фундаментальные знания и современный опыт в области эндокринной гинекологии, репродуктологии и акушерства помогают познать счастье материнства

Радуйся, Мария, благодати полная! Господь с Тобою;  
благословенна Ты между женами, и благословен плод чрева Твоего...  
*Песнь Пресвятой Богородице*

**4 марта в городе Днепрпетровске, официальная история которого начинается с 1776 года, когда российская императрица Екатерина II решила построить южную столицу Российской империи, состоялась конференция, посвященная актуальным вопросам акушерства, гинекологии и репродуктологии. Представленные доклады были посвящены клиническим проблемам, являющимся основными причинами репродуктивных потерь, и современным методам их диагностики и лечения.**

**Древним зодчим, строившим из камня, особенно трудно давалась пригонка углов зданий: камни, укладывавшиеся тут, назывались «краеугольными» и подгонялись особенно тщательно. Таким краеугольным камнем в тематике данной конференции стали безопасность терапии, направленной на сохранение желательной беременности, а также критерии выбора лекарственных средств с целью минимизации их возможных негативных влияний на нейроэндокринную систему плода.**

Член-корреспондент НАН и НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины Александр Григорьевич Резников осветил современные научные взгляды на механизмы влияния пренатальных эндокринных факторов и лекарственных препаратов на репродуктивную функцию женщины и состояние плода.



— Условия внутриутробного развития и раннего периода жизни во многом определяют здоровье человека на всю последующую жизнь. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями подтверждена связь между интенсивным

воздействием на организм будущей матери стрессорных факторов во время беременности и задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела. При этом стресс влияет на сокращение срока гестации и массу тела при рождении независимо от «классических» факторов, осложняющих течение беременности (акушерской и соматической патологии). У детей, рожденных матерями с высоким уровнем стресса при беременности, достоверно чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, висцеральное ожирение, сахарный диабет, снижение когнитивных функций, психические расстройства во взрослой жизни. Помимо стресса, указанные негативные последствия могут также обуславливать и другие факторы, которые оказывают влияние на плод внутриутробно: никотин, алкоголь, цитокины, гормоны, лекарственные средства. Все они могут привести к так называемой функциональной тератогении — изменению микроструктуры мозга и/или функциональным нарушениям деятельности центральной нервной системы, включая различные формы девиантного поведения, а также нарушениям регуляции процессов метаболизма, репродукции, адаптации и т.д.

В одном из докладов экспертов ВОЗ сообщалось: «Чрезвычайно важной для охраны здоровья и благополучия людей является открытие нейроэндокринологии, которое доказывает, что при воздействии определенных гормонов или лекарственных средств на развивающуюся нервную систему в пре- или постнатальном периоде могут возникнуть глубокие изменения в половой активности и поведении. Эти изменения проявятся лишь после достижения человеком зрелого возраста и не обязательно будут сопровождаться физическим уродством».

Сегодня этот вопрос приобретает особую остроту, поскольку представления о потенциальной тератогенности лекарственных средств значительно расширились. Появилось такое понятие, как функциональный тератогенез (термин предложен профессором Гюнтером Дорнером, Германия). Проблема состоит в том, что отсутствие маскулинизирующего или феминизирующего действия того или иного лекарственного препарата, применяемого в период беременности, на морфогенез половых органов плода недостаточно для заключения о его безопасности. Результаты многочисленных экспериментов и ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых гормональных, антигормональных и нейротропных препаратов в период так называемого «программирования» развития полового и других форм поведения у плода, а также нейроэндокринной регуляции оварияльного цикла (половая дифференциация мозга, ПДМ) может нарушать этот процесс. Вызванные этими препаратами патологические изменения обнаруживаются только по достижении половой зрелости и сохраняются на протяжении всего репродуктивного периода жизни индивидуума. Профессору Дорнеру и его сотрудникам принадлежит интересное наблюдение о связи гомосексуального поведения взрослых мужчин с экстремальными событиями во время беременности их матерей. Например, частота рождения таких детей оказалась необычно высокой у женщин, которые во время беременности пережили бомбардировки Берлина авиацией союзников в 1943–1944 гг.

Таким образом, влияние рассмотренных выше факторов (стресс, гормоны, лекарственные вещества и др.) может иметь неблагоприятные отдаленные последствия для ребенка. Однако есть клинические ситуации, когда беременная вынуждена получать терапию с целью лечения экстрагенитальной патологии или же с целью сохранения желательной беременности. И, конечно же, в таких случаях ключевым критерием выбора терапии будет максимальный профиль ее безопасности для матери и плода.

Не будет преувеличением утверждать, что прогестерон является главным гормоном беременности, который абсолютно необходим для завершения секреторной трансформации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона, а в дальнейшем — для развития и сохранения беременности. Прогестерон был выделен из яичников млекопитающих еще в 1929 году, а уже в 1934-м молекула прогестерона была синтезирована в условиях лаборатории. Различают натуральные и синтетические прогестины. И те, и другие получают химическим путем, используя в качестве сырья (как и при производстве многих

других стероидов) диосгенин, экстрагированный из растения диоскорея. Разница между синтетическими и натуральными препаратами заключается в химической формуле, которая и определяет свойства молекулы и фармакологические эффекты. Формула препаратов натурального прогестерона на 100% идентична прогестерону, вырабатываемому организмом матери, и они обладают всеми эффектами материнского прогестерона.

Исследователи, разработавшие синтетические прогестины, решили проблему низкой биодоступности прогестерона путем синтеза иной, измененной молекулы, которая хорошо абсорбируется при пероральном приеме и обладает выраженным гестагенным эффектом. Синтетическими же их назвали потому, что они разработаны в научно-исследовательской лаборатории, такое вещество в организме человека не синтезируется. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя для лечения некоторых состояний, связанных с дефицитом прогестерона. Однако не следует забывать, что даже небольшие изменения в химической структуре вещества приводят к изменению его свойств и эффектов. Для решения проблемы, связанной с низкой абсорбцией эндогенного прогестерона и возможными побочными метаболическими эффектами синтетических прогестинов, французской инновационной лабораторией был разработан натуральный микронизированный прогестерон Утрожестан®. Он полностью сохраняет химическую структуру эндогенного прогестерона, являясь его 100% аналогом, и, следовательно, при введении в организм женщины обладает всеми эффектами и преимуществами эндогенного прогестерона.

Что же такое микронизация? Это высокотехнологичный процесс физического воздействия на субстанцию, при котором происходит изменение размера частиц вещества в строго заданных параметрах. В результате этого процесса крупные и острые кристаллы субстанции становятся значительно меньше в размерах и приобретают сферическую форму. На сегодняшний день достаточно большое количество современных и высокоэффективных препаратов изготавливается путем микронизации. Размер каждой микронизированной частички Утрожестана меньше 10 нм. Благодаря микронизации значительно увеличивается площадь всасывания препарата и соответственно повышается его биодоступность. Носителем активного вещества (микронизированных частичек натурального прогестерона) являются липосферы (арахисовое масло). Каждая микронизированная частичка прогестерона заключена в каплю арахисового масла. Этот процесс обеспечивает более полное растворение, а следовательно, и всасывание вещества.

До появления Утрожестана врачи и женщины стояли перед сложным выбором: применять синтетические прогестины или делать болезненные внутримышечные инъекции масляного раствора прогестерона? В свое время синдром «туриналиновых» детей вызвал широкий резонанс среди медицинской общественности, что заставило существенно пересмотреть критерии безопасности препаратов, применяемых во время беременности. Благодаря инновационной форме препарата Утрожестан®, у врачей и женщин появилась возможность использовать натуральный прогестерон в виде капсул, которые могут применяться как перорально, так и интравагинально. Утрожестан® обладает гестагенным эффектом и всеми дополнительными

эффектами, благоприятными для нормального течения беременности: токолитическим, иммуномодулирующим, антиальдостероновым и физиологической регуляцией уровня андрогенов. Антиандрогенный эффект объясняют конкуренцией прогестерона с тестостероном в отношении фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, превращающего эндогенный тестостерон в активную форму — 5 $\alpha$ -дигидротестостерон. Последнее считается важным для предотвращения возможного вирулизирующего влияния эндогенных андрогенов на плод женского пола, особенно при их избытке у матери, например, в случае врожденной гиперплазии коры надпочечников или при синдроме поликистозных яичников. Интерес к токолитическому эффекту прогестерона привлекает клиницистов во всем мире. Существует ряд зарубежных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность применения с целью профилактики преждевременных родов и пролонгации беременности Утрожестана в комплексе с бета-адреномиметиками, а также возможность снижения дозы последних. В ряде европейских стран Утрожестан® применяется при угрозе преждевременных родов, в том числе в Украине это единственный прогестерон, имеющий данное показание в инструкции по медицинскому применению. Вагинальный путь введения препарата имеет ряд преимуществ: отсутствует первичное прохождение через печень, обеспечивается стабильность гормонального фона организма и «адресная доставка» прогестерона в орган-мишень (матку). Последнее было продемонстрировано в одном из исследований (Ettore Cincinelli, Dominique De Ziegler, 2000), в котором было показано, что соотношение концентрации прогестерона в эндометрии к таковой в сыворотке крови было выше при введении прогестерона во влагалище, чем после внутримышечной инъекции.

При интравагинальном применении Утрожестана побочных действий не отмечается (инструкция по медицинскому применению препарата); кроме того, за все время применения не наблюдалось ни одного случая неблагоприятного воздействия препарата на плод во время беременности, что также отражено в инструкции. Эти данные и многолетний опыт использования Утрожестана позволяют рекомендовать этот препарат в качестве первого выбора в терапии беременных, у которых существуют соответствующие показания к его применению.

Заслуженный деятель науки и техники Украины, национальный представитель Украины в Европейском обществе репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE), доктор медицинских наук, профессор Федор Власович Дахно в докладе «Вспомогательные репродуктивные технологии — вчера, сегодня, завтра» рассказал об эволюции и усовершенствовании методик лечения бесплодия — проблемы, распространенность которой, к сожалению, не имеет тенденции к снижению в большинстве развитых стран.

— Диагноз «бесплодие» не означает, что пара не может иметь детей. В настоящее время успешно справиться с этой проблемой помогают современные методы лечения. Важно подчеркнуть, что при применении любых методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) всегда

соблюдаются следующие принципы: индивидуальные потребности пациентки, безопасность и максимальная реализация шанса на успех. При использовании любого из этих методов основная цель — имитация естественного процесса оплодотворения от момента объединения репродуктивных клеток до переноса в полость матки, где и происходит имплантация. На сегодняшний день наиболее всесторонне обсуждаются морально-этические и правовые аспекты использования ВРТ. Как и в каждой области медицины, в репродуктивной медицине имеются свои этические и деонтологические особенности, и следует помнить о том, что нельзя добиваться беременности любой ценой. Необходимо пытаться перенести в матку не более 2-3 эмбрионов! Для некоторых пар многоплодная беременность — большая беда, чем ее отсутствие. Кроме того, многоплодная беременность — это всегда серьезнейший вызов для неонатологов, которые прикладывают максимум усилий для того, чтобы младенцы выжили.



При ВРТ все этапы подготовки репродуктивных клеток, процессы оплодотворения и развития эмбрионов до переноса их в матку реципиентки осуществляются in vitro. Развитие ВРТ началось в 70-х годах прошлого столетия; в Украине же впервые целевое оплодотворение in vitro (ОИВ) произошло 30 ноября 1984 г. (Ф.В. Дахно), но только в 1991 г. усилия отечественных репродуктологов увенчались успехом, и в нашей стране появился на свет первый ребенок, зачатый по этой методике. Расшифровка механизмов нейроэндокринного контроля репродуктивной функции, использование эндоскопических методов диагностики и лечения, внедрение высокотехнологичных методик ВРТ, а также возможность медикаментозной поддержки лютеиновой фазы — во многом именно эти факторы позволили сегодня успешно решать проблемы бесплодия.

Для наступления беременности и ее сохранения необходимо сочетание таких ключевых факторов, как наличие генетически полноценного эмбриона и состояние синхронности развития эндометрия и эмбрионов. На сегодняшний день гормональная поддержка лютеиновой фазы цикла является неотъемлемым компонентом программ ВРТ, включающих этапы забора ооцитов и переноса эмбрионов в полость матки. Прогестерон — ключевой фактор развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием происходит секреторная трансформация пролиферативного эндометрия и начинается синтез и секреция протеинов, играющих важнейшую роль в подготовке эндометрия к инвазии трофобласта, обеспечивается «покой» матки за счет снижения уровня синтеза простагландинов и окситоцина. Кроме того, этот гормон обладает значительным иммуномодулирующим эффектом. В течение лютеиновой фазы высокий уровень прогестерона способствует превращению секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы, и позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

От степени и синхронности созревания эндометрия напрямую будут зависеть частота имплантации, достаточная глубина инвазии трофобласта и процесс плацентации, а следовательно — течение и исход беременности.

Поэтому эффективная поддержка лютеиновой фазы в циклах ВРТ остается одним из ключевых моментов, и во многом определяет исход беременности. Анализ результатов, полученных в ходе клинического исследования по сравнительной оценке влияния на секреторную трансформацию эндометрия перорального применения дидрогестерона и интравагинального использования микронизированного прогестерона (Утрожестан®), показал, что после предварительной подготовки эндометрия эстрогенами у пациенток с преждевременным угасанием функции яичников применение Утрожестана к 21-му дню индуцированного (лечебного) цикла обеспечивает достижение более синхронного развития эндометрия, более высоких концентраций прогестерона и более низких концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, чем пероральное применение дидрогестерона (Н.М. Fatemi, С. Bourgain, 2007).

Согласно предварительным данным международного опроса сотрудников различных зарубежных репродуктологических клиник, большинство из них используют только натуральный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ ([www.ivf-wordwide.com](http://www.ivf-wordwide.com)).

Один из мировых лидеров в сфере лечения бесплодия, глава центра репродуктивной медицины в Бельгии Поль Деврой (Paul Devroey), выдающимся достижением которого стало открытие метода интрацитоплазматического введения спермия в ооцит (ИКСИ), подчеркивает целесообразность использования при применении ВРТ именно натурального микронизированного прогестерона: «...наш центр с 1990 года использует исключительно натуральный микронизированный прогестерон, вводимый интравагинально (Утрожестан®, BESINS HEALTHCARE) в дозе 600 мг для поддержания лютеиновой фазы у пациенток, которым проводилась стимуляция ФСГ с антагонистом ГнРГ для процедур ОИВ-ИКСИ» (2006 г.).

Все методики ВРТ включают в себя несколько этапов, каждый из которых определяет успех следующей ступени и приближает врачей и пациентку к долгожданной цели, и напротив, проблемы,

возникшие в одном из звеньев этой цепи, могут попросту перечеркнуть все усилия, приложенные на предыдущих этапах. Таким образом, при применении ВРТ «цена вопроса» настолько велика во всех отношениях, что следует использовать только те методики и препараты, которые прекрасно зарекомендовали себя многолетним успешным опытом. Это — один из ключевых факторов успеха в лечении бесплодия с помощью ВРТ.

\*\*\*

В завершение докладчик профессор Ф.В. Дахно продемонстрировал фотографию, лучше любых слов иллюстрирующую без преувеличения бесценную значимость для человечества появления ВРТ — с нее улыбается молодая красивая девушка, которой в марте этого года исполнилось 19 лет. Она и есть тот самый первый ребенок, зачатый in vitro в 1991 г. Именно благодаря Федору Власовичу и его коллегам ее семья 19 лет назад обрела смысл жизни.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов посвятил выступление проблеме невынашивания беременности.



— Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна как в медицинском, так и в социальном аспекте, что обусловлено высокой частотой этой патологии, достигающей, по данным ВОЗ, 15-20% исходов всех беременностей, тяжелыми последствиями для здоровья женщины, ее репродуктивной функции, семейных взаимоотношений. При этом до 75-80% репродуктивных потерь приходится на I триместр беременности. Причины невынашивания беременности разнообразны и более чем в половине случаев имеет место их сочетание.

Многие из них, такие как генитальные инфекции, гормональные и анатомические нарушения, изучены достаточно хорошо. В то же время почти у каждой третьей женщины причину невынашивания беременности выяснить не удается. Исследования последних лет в области иммунологии репродукции показали, что более половины всех ранее необъяснимых случаев

репродуктивных потерь связано с неадекватной иммунной реакцией организма матери на отцовские антигены зародыша (аллогенный иммунный ответ).

репродуктивных потерь связано с неадекватной иммунной реакцией организма матери на отцовские антигены зародыша (аллогенный иммунный ответ).

Иммунная система эволюционно предназначена для распознавания и элиминации чужеродных антигенов, и по общим законам иммунологии зародыш, получивший половину набора хромосом отца, является в антигенном отношении чужеродным трансплантантом и должен неизменно вызывать иммунологическую реакцию отторжения.

Почему же женщина способна в течение многих месяцев вынашивать в своем организме антигенно чужеродный плод и не отторгнуть его? Каким образом эмбрион защищается от иммунологической агрессии матери? В чем заключается парадокс иммунной системы женщины при беременности? Сегодня приоткрыта дверь в понимание этого вопроса, ключевым моментом которого является прогестерон — гормон, продуцируемый желтым телом и трофобластом.

Давно известно, что нормальный уровень прогестерона является залогом успешного развития нормальной беременности, но в последние годы появилось много работ о специфической иммунологической роли прогестерона.

Установлено, что прогестерон, контактируя с лимфоцитами крови (Т-хелперные лимфоциты (CD4+), способствует образованию специального белка — прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (PIBF), которому в настоящее время и отводится ключевая роль в регуляции иммунного ответа матери и блокаде основных механизмов отторжения плода.

Противоабортный эффект PIBF реализуется за счет следующих трех основных механизмов.

1. Стимуляция синтеза В-лимфоцитами асимметричных антител, которые помогают «скрыть» антигены плода от материнской иммунной системы.

2. Подавление активности естественных киллеров (ЕК), количество которых увеличивается во время беременности (в условиях недостаточного количества прогестерона ЕК активируются и способствуют разрушению клеток трофобласта и эмбриона).

3. Изменение соотношения Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го типа (Th2) в сторону преобладания последних (Th1 стимулируют воспалительные реакции — отторжение и отслойку трофобласта с последующей гибелью плода; Th2, напротив, обеспечивают реализацию противовоспалительных реакций, способствуя развитию беременности).

Таким образом, прогестерон как индуктор PIBF играет важную роль в обеспечении физиологического иммунного ответа на ранних стадиях беременности, а при недостаточном его уровне увеличивается агрессивный клон иммунокомпетентных клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности.

Следовательно, применение препаратов прогестерона при невынашивании беременности патогенетически обосновано и препятствует ее прерыванию за счет его иммуномодулирующего действия, что обеспечивает адекватный иммунный ответ и способствует пролонгации беременности. Среди препаратов аналогов прогестерона заслуживает внимания микронизированная форма прогестерона Утрожестан® (производитель — франко-бельгийская компания Besins Healthcare), формула которого на 100% идентична эндогенному прогестерону. При невынашивании, особенно привычном (более 3 выкидышей в анамнезе), Утрожестан® можно использовать в дозе 200-400 мг в сутки как перорально, так и трансвагинально (или комбинированно). Суточную дозу препарата рекомендовано разделять на два приема (обычно утром и вечером).



Адаптировано по Rene Druckmann, Marc-Alexandre Druckmann. «Прогестерон и иммунология беременности», *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 97 (2005) 389-396

Подготовила Юлия Клименко

