

Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре

В.М.Сидельникова

ФГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, Москва

В настоящее время во многих исследованиях подчеркивается, что подход к терапии угрозы прерывания беременности у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе эмпиричен, так как нет ни одного крупного рандомизированного исследования разных вариантов терапии при невынашивании беременности.

Тем не менее в ряде исследований показана роль гестагенов в сохранении беременности при угрозе ее прерывания, и этот интерес обусловлен возросшим пониманием иммуномодулирующей роли прогестерона в сохранении беременности.

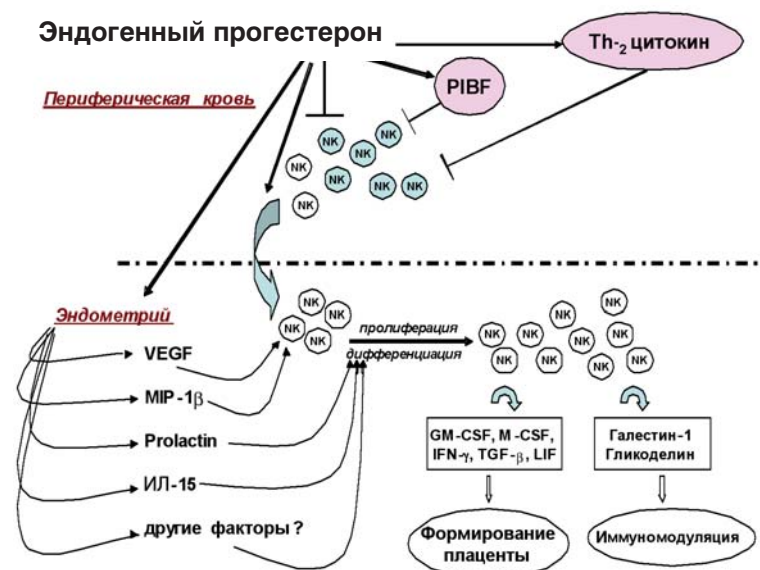
В последние годы проведены многочисленные исследования по оценке состояния эндометрия при невынашивании беременности с точки зрения иммунных и гормональных взаимоотношений. В связи с тем что в эндометрии при процессе имплантации и плацентации имеет место взаимодействие этих систем, а при нарушениях течения беременности могут быть вовлечены как гормональные, так и иммунные механизмы, понимание этих проблем чрезвычайно важно с клинической точки зрения.

Под влиянием стероидных гормонов при беременности в крови значительно увеличивается уровень естественных киллерных клеток (NK), которые очень быстро мигрируют в эндометрий. Полагают, что их повышенный уровень должен обеспечить иммуносупрессию в месте имплантации, рост и развитие трофобласта. Однако NK-клетки в периферической крови и эндометрии существенно отличаются экспрессией поверхностных антигенов.

В периферической крови NK-клетки составляют около 10–15% лимфоцитов и имеют уникальные функциональные свойства. На основании экспрессии антигена CD56⁺ на поверхности клетки делят на две популяции. Большинство из них (90%) несет маркеры CD56⁺16⁺ и около 10% – CD56⁺16⁻ [1].

Клетки с маркерами CD56⁺16⁺ более цитотоксичные, в то время как CD56⁺16⁻ являются основным источником регуляторных цитокинов и факторов роста. При беременно-

Иммуномодулирующее действие материнского прогестерона [9].



VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста,
PIBF – прогестерониндуцированный фактор роста,
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста,
M-CSF – макрофагальный фактор роста,
LIF – лейкоингибирующий фактор,
MIP-1β – макрофагальный воспалительный протеин,
TGF-β – трансформирующий фактор роста,
IFN-γ – γ-интерферон.

сти под влиянием материнского прогестерона, а возможно, и пролактина уровень клеток CD56⁺16⁺ значительно снижается и уменьшается их цитотоксичность [2].

Под влиянием эндогенного прогестерона находятся также и Т-хелперные лимфоциты (CD4⁺). В середине второй фазы цикла и при беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону, Т-клетки под влиянием прогестерона продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) [3], который ингибирует цитотоксичность NK-клеток [4].

Т-хелперные лимфоциты делятся на Th₁-продуцирующие провоспалительные цитокины (интерлейкины-2 – ИЛ-2, фактор некроза опухо-

ли-α и др.) и участвуют в клеточном иммунном ответе. Th₂ продуцирует регуляторные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) и стимулирует гуморальный иммунитет.

Установлено, что эндогенный материнский прогестерон может прямо воздействовать на дифференциацию Т-клеток, подавляя Th₁-путь и усиливая дифференциацию Т-клеток на Th₂-путь [5]. Полагают, что Th₂-клетки ингибируют NK-клетки, их связывание, цитотоксичность, пролиферацию и направляют их продукцию по Th₂-типу [6, 7].

В эндометрии уровень NK-клеток изменяется по фазам цикла. Они составляют примерно 10% от числа стромальных клеток в I фазу цикла, около 20% – во II фазу и 30% – в ран-

ние сроки беременности [8]. При беременности в эндометрии до 70% лейкоцитов составляют NK-клетки, называемые большими гранулярными лимфоцитами, CD56+16- и имеют отличия в экспрессии некоторых генов: CD69, галестин-1, гликоделин, факторы роста, необходимые для формирования плаценты (см. рисунок).

Предполагают, что эндометриальные NK-клетки участвуют в децидуализации эндометрия, в процессах имплантации, росте и развитии трофобласта.

При снижении уровня прогестерона у женщин с НЛФ до беременности (гормонального генеза или за счет снижения рецептивности эндометрия) увеличиваются агрессивные клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности. При хроническом эндометрите, который определяется у 70% женщин с привычной потерей беременности в анамнезе, отмечен значительно повышенный уровень цитотоксичных клеток в эндометрии [10–13]. Даже при нормальном уровне прогестерона в крови не всегда удается подавить цитотоксичность и восстановить нормальный баланс иммунных клеток, что и ведет к прерыванию беременности.

Длительное время применение прогестерона не рекомендовалось в ряде стран, так как полагали, что он обладает вирулизирующим действием на плод женского пола (Working Group WHO, 1984).

Однако исследования последних лет показали, что прогестерон играет исключительную роль при беременности: готовит эндометрий к инвазии трофобласта, обеспечивает покой матки за счет снижения синтеза простагландина и окситоцина, обладает значительным иммуномодулирующим эффектом.

В настоящее время в России применяются два препарата для лечения угрозы прерывания: микронизированный прогестерон и дидрогестерон – Дюфастон®. Оба препарата получены из одного растительного сырья. Дополнительная обработка «натурального» прогестерона повысила биодоступность Дюфастона в 10 раз, поэтому Дюфастон® эффективно сохраняет беременность в минимально низкой дозе. Во время беременности оба препарата не обладают андрогенным действием, так как нет связи с андрогенными рецепторами, не обладают анаболическим действием, не оказывают влияния на липидный профиль, углеводный обмен, артериальное давление, не влияют на гемостаз и не оказывают тромбофилического действия.

Однако в связи с высоким уровнем связывающей способности угрожающего гестагена к глюкокортико-

идам и особенно с рецепторами минералокортикоидов (A.Wolf, 2002) он обладает выраженным седативным и снотворным эффектами. Синтетические прогестероны (МПА, левоноргестрел, норэтистерон) при беременности не применяются из-за андрогенного эффекта.

Терапию прогестероновыми препаратами целесообразно проводить до 16-й недели беременности. После этого срока плацента синтезирует достаточный уровень прогестерона для поддержания беременности.

Дидрогестерон (Дюфастон®) является уникальным гестагеном для сохранения беременности, так как, помимо гестагенного эффекта, оказывает иммуномодулирующее влияние на систему мать–плод аналогично эндогенному прогестерону.

По данным J.Szeheres-Bartho, применение дидрогестерона снижает абортный эффект за счет снижения синтеза простагландинов путем ингибирования, освобождения арахидоновой кислоты [14]. В работе R.Raghupathy и соавт. применение дидрогестерона увеличивает прогестерониндуцированный блокирующий фактор, снижает уровень провоспалительных цитокинов и обеспечивает более благоприятное течение беременности [15].

В исследованиях M.El-Zibdeh показано, что применение дидрогестерона для поддержания желтого тела значительно снижает частоту потери беременности и более эффективно, чем применение препаратов ХГ, по мнению автора, за счет иммуномодулирующего действия дидрогестерона [16].

В отделении терапии и профилактики невынашивания беременности дидрогестерон (Дюфастон®) применяется более 10 лет. Показаниями для назначения дидрогестерона являются следующие клинические ситуации:

1. Привычная потеря беременности, обусловленная неполноценной лютеиновой фазой гормонального генеза. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечается тонкий эндометрий в середине II фазы цикла, но кровоток в базальных и спиральных артериях не нарушен. При этой патологии до беременности проводится циклическая гормональная терапия Фемостоном 2/10 2–3 цикла, при необходимости стимуляция овуляции и для поддержания желтого тела назначается Дюфастон® по 10 мг 2 раза в сутки со II фазы фертильного цикла. Если на фоне проводимой терапии возникает угроза прерывания беременности, то доза дидрогестерона увеличивается до 30 или 40 мг до устранения угрозы. В том случае, если, по данным УЗИ, отмечена гипоплазия хориона или отставание

размеров плодного яйца от срока беременности, то доза дидрогестерона также может быть увеличена до 3–4 таблеток в день и одновременно проводится профилактика плацентарной недостаточности под контролем гемостазиограммы и с применением антиоксидантов (α-токоферол, омега-3 – ПНЖК, карнитин) и актовегина.

2. Привычная потеря беременности, обусловленная наличием хронического эндометрита. По нашим данным, у 70% женщин с привычным невынашиванием вне беременности диагностируется хронический эндометрит. На этапе подготовки к беременности проводится антибактериальная и иммуномодулирующая терапия для уменьшения цитотоксичной активности NK-клеток в эндометрии и уменьшения уровня провоспалительных цитокинов. На фоне этой терапии назначается дидрогестерон (Дюфастон®) с 16 по 26-й день цикла 2–3 цикла подряд с иммуномодулирующей целью. При нормализации уровня цитотоксичных клеток в периферической крови (CD56+, CD56+16+), снижении уровня γ-интерферона в сыворотке крови может быть разрешена беременность с продолжением приема дидрогестерона по 10 мг 2 раза в день. При появлении угрозы прерывания беременности целесообразно уменьшить уровень цитотоксичных клеток введением иммуноглобулина внутривенно капельно в дозе 2,5 г дважды через день.

3. При невынашивании беременности, обусловленном тромбозом, до беременности при трансвагинальном УЗИ нередко определяется тонкий эндометрий с отсутствием кровотока в базальных и спиральных артериях. На этапе подготовки к беременности необходимо улучшить гемодинамику в маточных сосудах с помощью вазоактивных препаратов, которые назначают с учетом причины тромбофилических нарушений.

Назначать эстрогены таким пациентам нецелесообразно в связи с тромбофилией, а назначение до беременности дидрогестерона вполне оправдано для обеспечения вазодилатации, уменьшения синтеза простагландинов. Дюфастон® применяют по 10 мг 2–3 раза в день до 16-й недели беременности.

4. Угроза прерывания беременности с наличием ретрохориальной гематомы. Для обеспечения покоя матки (снижение синтеза простагландинов), снижения реакции отторжения назначают дидрогестерон (Дюфастон®) в дозе 10 мг 3–4 раза в сутки до остановки кровотечения и организации гематомы. Затем доза дидрогестерона может быть уменьшена до 20 мг/сут.

5. По нашим данным, до 42%

женщин с привычным невынашиванием имеют антитела к прогестерону, причем у 10% из них определяется высокий уровень антител. Наличие антител к прогестерону имеет клиническое проявление в виде дисменореи, тонкого эндометрия, а при беременности отмечается гипоплазия хориона с последующим развитием плацентарной недостаточности. Назначать микронизированный прогестерон этой категории беременных не целесообразно, так как, кроме усиления сенсибилизации эффекта от лечения не наблюдается. Изменение молекулы прогестерона после дополнительной обработки в ходе синтеза дидрогестерона (Дюфастона) позволяет проводить лечение этим гестагенным препаратом с хорошим клиническим эффектом.

6. Среди причин ранних потерь беременности существенное место принадлежит аллоиммунным нарушениям, при которых в периферической крови определяется повышенный уровень NK-клеток с цитотоксичной активностью (CD16⁺, CD56⁺16⁺, CD56⁺16⁺3⁺) наряду с совместимостью супругов по трем и более локусам системы HLA. В комплекс подготовки к беременности, кроме лимфоцитоиммунотерапии, дополнительно назначают Дюфастон® с 16-го дня фертильного цикла, и терапия продолжается в дозе 20 мг/сут до 16-й недели беременности с очень хорошим клиническим эффектом.

Таким образом, наш опыт применения Дюфастона в течение 10 лет показал высокую эффективность этого препарата по сохранению беременности при угрозе ее прерывания.

Литература

1. Cooper MA, Febniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001; 22: 633–40.
2. Baral E, Nagy F, Berczi I. Modulation of natural killer cell-mediated cytotoxicity by tamoxifen and estradiol. *Cancer*. 1995; 75: 591–9.
3. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Polgar B et al. The role of T-cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy: a review. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 44–8.
4. Polgar B, Kisfal G, Lachmann M et al. Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cDNA coding for progesterone-induced blocking factor. *J Immunol* 2003; 171: 5956–63.
5. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th-1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 2002. 168. 1087–94.
6. Deniz G, Akdis M, Aktas F et al. Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN-secreting and IFN-nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 879–84.
7. Loza MJ, Peters SP, Zangrilli JG, Perussia B. Distinction between IL-13⁺ and IFN- γ ⁺ natural killer cells and regulation of their pool size by IL-4. *Eur J Immunol* 2002; 32: 413–23.
8. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M et al. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum. Reprod.* 1991; 6: 791–8.
9. Dision Ch, Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunology perspectives. *Endocrine Reviews* 2004; 26 (1): 44–62.
10. Гладкова КА. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2008.
11. Гиппова В.В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра на основании исследования состояния эндометрия. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2003.
12. Темпуашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии). Автореф. дис.... доктора мед. наук. М., 2008.
13. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. Автореф. дис.... доктора мед. наук. М., 2007.
14. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol* 2001; 1 (6): 1037–48.
15. Ragbupathy R. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and antiabortive effects (II). The role of a protective Th-2 bias. *Inter. Soc. Gynecol. Endocrin. Congress. Hong-Kong*. 2001.
16. EL-Zibdeh M. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Inter Soc Endocrin Congress. Hong Kong*. 2001.



Создан для успешной беременности



- ✓ Чистое прогестагенное действие
- ✓ Высокая эффективность в низких дозах
- ✓ Безопасен для матери и плода во время беременности

www.solvay-pharma.ru

www.zdoroviedevochki.ru

www.beremennost.info

Комментарий к статье

«Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности»

В.Е. Радзинский, д.м.н., проф.; Г.Ф. Тотчиев, д.м.н.

Кафедра акушерства, гинекологии с курсом перинатологии. Российский университет дружбы народов, Москва

Демедицинализация лечебного процесса – основной постулат медицины XXI века. На этом основана вся современная инновационная технология исцеления организма: уменьшение фармацевтических препаратов и безусловное использование медикаментов, проверенных методами evidence based medicine.

На фоне этого разумного подхода к лечению различных заболеваний очень тревожные данные поступают из контролируемых органов: прирост объема импортных лекарств в первом полугодии 2008 г. в России составил более 50% (4,5 млрд. дол. США против 2,9 млрд за аналогичный период прошлого года). Эксперты полагают, что причина быстрого роста импорта в том, что потребление дорогих инновационных лекарств увеличивается. О своих планах обширной фармаэкспансии в России недавно объявили китайские фармацевтические корпорации. Наш рынок очень привлекателен для Поднебесной – Россия признает сертификаты, выданные китайскими производителями, тогда как США и Европа – нет.

Поэтому очень важно еще до создания республиканских клинических протоколов (стандартов) очертить перечень лекарств, рекомендованных и противопоказанных для лечения беременных женщин.

К сожалению, рекомендованные ВОЗ 5 групп лекарственных средств, по-разному влияющих на эмбрион и плод, уже не отражают всех сторон взаимодействия лекарств и растущего организма; тем не менее использование этих рекомендаций – основа медикаментозного воздействия на беременную женщину. В то же время пересмотр с позиций доказательной медицины казавшихся незыблемыми положений исключил десятки препаратов из арсенала действительно полезных при лечении той или иной нозологической единицы.

В полной мере это относится к угрозе невынашивания. Среди важнейших проблем практического акушерства угроза прерывания беременности занимает одно из первых мест, и несмотря на существующий прогресс, достигнутый за последние десятилетия в акушерстве и гинекологии, проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее сложных. В РФ каждая пятая желанная беременность самопроизвольно прерывается, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям – в стране не рождается 180 000 желанных детей. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% от всех желанных беременностей. По данным Коллегии Минздрава РФ (2002), 50% выкидышей происходит в I триместре. В этой ситуации приобретают особую значимость дискуссионные аспекты лечения невынашивания беременности на ранних сроках беременности.

Сегодня в мире нет ни одного основанного на постулатах доказательной медицины лекарства, реально пролонгирующего беременность. Об этом с деликатностью написано в «Национальном руководстве по акушерству». Поэтому абсурдность назначения некоторых препаратов магнезия, свечей с папаверином, других спазмолитиков и т.п. очевидна. Ни один из этих препаратов не имеет никакого от-

ношения к «сохранению беременности». Это же относится к лимфоцитотерапии и даже, в некоторых случаях, к назначению препаратов прогестерона! Последние конгрессы по контраверсиям в акушерстве и гинекологии – 2006, 2007, 2008 гг. – убедительно представили данные о неоднозначности влияния экзогенно вводимого прогестерона на пролонгирование беременности. Тем более смешными выглядят попытки фармакологических компаний позиционировать себя как производителей «хорошего» прогестерона, в отличие от «плохого» у конкурентов. Наша позиция базируется на современных представлениях о реальных возможностях и во многом совпадает с воззрениями В.М.Сидельниковой – крупнейшего отечественного специалиста в области невынашивания беременности.

Эндогенный прогестерон – гормон, играющий чрезвычайно важную роль в поддержании беременности. Еще до оплодотворения прогестерон вызывает дегидратационные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия цитокинов, снижения синтеза простагландинов.

Физиологический эффект эндогенного прогестерона заключается в первую очередь в секреторной трансформации эндометрия. Он тормозит вызванную эстрогенами пролиферацию слизистой оболочки, стимулирует секрецию эндометриальными железами богатой гликогеном слизи и путем разрыхления субглангулярной стромы подготавливает слизистую к имплантации бластоцисты. Другой важный механизм действия прогестерона – обеспечение «покоя» миометрия посредством понижения его чувствительности к окситоцину (так называемый эффект поддержания беременности). Однако, согласно официальным данным, дефицит прогестерона обнаруживается у женщин с ранним невынашиванием не так уж часто. Кроме того, эффекты экзогенно вводимого в виде лекарственного препарата прогестерона ни в коем случае нельзя приравнять к эффектам собственного эндогенного прогестерона женщины.

В то же время стоит отметить, что для РФ, где более 40% первых беременностей прерываются искусственными абортами, наиболее существенную роль в генезе невынашивания играет хронический персистирующий эндометрит, сопровождающий каждую 4-ю, даже «нормальную» беременность, и не менее 60% – при повторных невынашиваниях. Именно хронический аутоиммунный эндометрит остается причиной невынашивания, в 2 раза более значимой, чем дефицит прогестерона, обнаруживаемый не более чем у 12% женщин с ранним выкидышами. Эта проблема оказалась первой обсуждавшейся на пленарном заседании последнего Всемирного конгресса акушеров-гинекологов (FIGO, 2006). Именно там было принято решение о том, что ВСЕ БЕЗ ИСКЛЮЧЕНИЯ неразвивающиеся беременности сопряжены с хроническим эндометритом. Неразвивающиеся беременности составляют 46–88% в структуре всех выкидышей ранних сроков, к сожалению, без клинической и морфологической ве-

рификации. Тем не менее после каждого выкидыша с установленной замершей беременностью следует ставить диагноз «хронический эндометрит» и не допускать последующей беременности без проведенного лечения, реабилитации и морфологически доказанного отсутствия воспалительной реакции в слизистой оболочке матки. Еще раз следует отметить, что хронический эндометрит в подавляющем большинстве случаев не требует лечения антибиотиками, ибо в основном обусловлен аутоиммунной агрессией и восстановление иммунной резистентности неспецифическими медикаментозными средствами должно лежать в основе комплексной противовоспалительной терапии (гоновакцина, пирогенал, плазмаферез, УФ- или лазерное облучение аутокрови, ГБО; дискутируются возможности заместительной иммунотерапии, перспективны вакцины, особенно аутовакцины).

Одной из концепций, описывающих изменения регуляторных механизмов иммунной системы во время беременности, является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа. Известно, что воспалительный процесс развивается при непосредственном участии системы цитокинов, играющих важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в эндометрии. При хроническом воспалительном процессе (в том числе аутоиммунном) провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза. Противовоспалительные цитокины, продуцируемые Т-хелперными лимфоцитами-1 обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Их избыточное количество ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге – выкидыш I триместра. Т-хелперные лимфоциты-2, наоборот, продуцируют регуляторные цитокины и стимулируют гуморальный иммунитет.

Учитывая приведенные данные, для сохранения беременности необходим лекарственный препарат, который ингибирует реакцию отторжения плода, опосредованную через Т-лимфоциты. В этом вопросе мы полностью солидарны с проф. В.М.Сидельниковой: такими свойствами обладает ретропрогестерон – Дюфастон, и именно это было показано в работе нашей сотрудницы Е.В.Запоровой (2004). Дюфастон, увеличивая синтез прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), играет роль блокатора интерлейкинового каскада, что обуславливает его применение в лечении угрозы прерывания беременности в ранние сроки. Дюфастон – это единственный препарат, иммунологическое действие которого подтверждено в официальных международных исследованиях, и который мы применяем не для восполнения чаще всего мифического «дефицита» прогестерона, а для блокады интерлейкинового каскада.

Результаты нашей работы отражены в монографии «Ранние сроки беременности» (2004), «Экстраэмбриональные образования и структуры» (2005), «Женская консультация» (2007, 2008).