



НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на достижения современной медицины, одной из важных проблем акушерства все еще остается невынашивание беременности. Это не только медицинская проблема, но и социальная, поскольку она влияет на физическое и психическое здоровье женщины, ее семейное благополучие и работоспособность

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник
отделения эндокринной
гинекологии Института
педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины

Контакты:

Тутченко Татьяна Николаевна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 272 10 72
e-mail: t.tutchenko@femina-health.org

ВВЕДЕНИЕ

Невынашиванием беременности (НБ) принято считать ее самопроизвольное прерывание в сроке от зачатия до 37 недель. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – это потеря трех и больше беременностей подряд [1].

Частота НБ колеблется от 15 до 20% от общего числа беременностей и, к сожалению, не имеет тенденции к снижению [2]. Частота ПНБ составляет от 5 до 20% случаев самопроизвольного прерывания беременности. Если перевести эти цифры в более наглядные данные, то в Украине, по информации Министерства здравоохранения, ежегодно погибает 36–40 тыс. желанных нерожденных детей [3].

К основным причинам привычной потери беременности относят генетические, эндокринные, инфекционные, тромбофилические, патологию матки. Однако почти в 50% случаев причина НБ не может быть определена. Предполагается, что такое необъяснимое (идиопатическое) ПНБ может быть обусловлено иммунологическими факторами [4]. Иммунологические причины, в свою очередь, тесно связаны с уровнем эндогенного прогестерона в организме женщины.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Согласно современной теории, антигены плода распознаются иммунной системой матери уже на 2–3 день после оплодотворения, а полное развитие данная иммунологическая реакция получает к 15–16 дню беременности. Доказано, что прогестерон играет важную роль в установлении адекватного иммунного окружения на ранних этапах беременности. В частности, он оказывает существенное влияние на иммунологические процессы посредством иммуносупрессивного действия, а также обладает рядом других важных эффектов: спо-

собствует созреванию эндометрия и формированию благоприятной среды для имплантации эмбриона, увеличивает кровоснабжение эндометрия, подавляет активность миометрия и простагландинов, снижает экспрессию окситоциновых рецепторов [5–7].

Кроме того, прогестерон положительно влияет на недостаточность лютеиновой фазы и эндокринные нарушения, которые являются признанной причиной НБ среди до 35% женщин с рецидивирующими выкидышами [8].

Поэтому понимание акушерами-гинекологами действия прогестерона на ход беременности существенно влияет на тактику ведения женщин с ПНБ – **необходимо как можно раньше начать терапевтическое воздействие на иммунологические процессы, происходящие в организме беременной.**

Одним из методов такого терапевтического влияния является применение дидрогестерона – изомера прогестерона (Дуфастон®). Дидрогестерон – это пероральный прогестаген, сходный по молекулярной структуре с эндогенным прогестероном, который имеет более высокое, в 1,5 раза, сродство к рецепторам прогестерона; активен при приеме внутрь в низких дозах [5, 9]. К его преимуществам можно отнести высокую скорость всасывания, предсказуемую биодоступность, возможность перорального приема, селективное прогестагенное действие. Селективность состоит в том, что дидрогестерон не оказывает эстрогенных, андрогенных, анаболических и кортикоидных эффектов. Поэтому он имеет высокий профиль безопасности в отношении матери и плода – способствует нормальной секреторной трансформации эндометрия, не ингибирует образование прогестерона в плаценте во время ранней беременности и не вызывает маскулинизацию у плода женского пола и фе-

минизацию у мужского [4, 10, 11]. Поскольку данный прогестероген не подавляет гипофизарно-половую ось в обычных терапевтических дозах, его следует использовать для лечения женщин с проблемами, связанными с беременностью [12]. Немаловажно и то, что дидрогестерон не оказывает на печень беременной побочных эффектов, о которых сообщалось в некоторых случаях при применении высоких доз микронизированного прогестерона [13].

Вооружившись имеющимися данными о роли прогестерона в иммунологическом бесплодии, специалисты кафедры акушерства и гинекологии медицинского колледжа Маулан Азад (г. Нью-Дели, Индия) в 2010–2013 гг. провели двойное слепое рандомизированное параллельное плацебо-контролируемое исследование с целью изучения влияния приема дидрогестерона в раннем сроке беременности на ее исход у беременных с идиопатическим ПНБ [9].

В исследование вошли 360 пациенток с анамнезом ПНБ, которые отвечали критериям включения: возраст 18–35 лет, 3 или более выкидышей в первом триместре беременности, наличие беременности живым плодом в первом триместре. Из 360 вошедших в исследование пациенток 180 были отобраны в группу приема дидрогестерона (10 мг 2 раза в сутки), еще 180 – в группу плацебо. Дидрогестерон и плацебо женщины принимали с момента включения в исследование и до 20 недели беременности. В контрольную группу вошли 180 здоровых беременных без выкидыша в анамнезе, родившие как минимум одного живого ребенка. Все женщины были включены в исследование на сроке 4–8 недель и наблюдались до 20 недель беременности.

Результаты исследования показали, что прием дидрогестерона (препарат Дуфастон®) улучшал исход беременности у женщин с ПНБ: было выявлено статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение количества выкидышей в группе дидрогестерона (6,9%) по сравнению с группой плацебо (16,8%), а у здоровых женщин

частота таковых составила 3,5%. То есть риск возникновения выкидыша у женщин с ПНБ в группе дидрогестерона был в 2,4 раза ниже, чем в группе плацебо.

Кроме того, средний гестационный возраст родов (за исключением женщин, у которых беременность прервалась на сроке до 20 недель) значительно увеличился в группе дидрогестерона ($38,0 \pm 2,0$ недель) относительно группы плацебо ($37,2 \pm 2,4$ недели). У пациенток, принимавших дидрогестерон, также была выявлена тенденция к уменьшению числа преждевременных родов, кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и с малым размером плода для гестационного возраста ($p > 0,05$) [9].

Важно отметить, что похожие результаты были получены в мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований, который показал, что продолжительность беременности значительно возросла у женщин с ПНБ, принимавших дидрогестерон [14]. В исследованиях, проведенных в ряде других стран, прием дидрогестерона также оказывал защитное воздействие на угрозу выкидыша [15, 16]. Авторы систематического обзора [17] выявили частоту выкидышей после применения дидрогестерона, равную 13% (44 из 335 беременных), по сравнению с 24% у женщин контрольной группы.

ВЫВОД

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что прогестерон способствует обеспечению достаточного иммунного ответа на ранних сроках беременности у пациенток с ПНБ. Результаты представленных исследований свидетельствуют о целесообразности использования дидрогестерона (препарат Дуфастон®) в начале беременности у женщин с ПНБ, поскольку такая терапевтическая тактика уменьшает вероятность повторного самопроизвольного аборта. Помимо этого, дидрогестерон улучшает исход беременности, поддерживая ее до 38 недель, и снижает риск развития акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Рензо, Ж.-К. Современные аспекты невынашивания беременности / Ж.-К. Рензо, П. Пьетта и др. // Здоровье Украины. — 2009. — № 7. — С. 67–68.
Renzo, J.C.P., Pietta, V.O., et al. "Modern aspects of miscarriage." Health of Ukraine, 7(2009): 67–68.
- Сидельникова, В.М., Сухих, Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. — М.: МИА, 2010. — 536 с.
Sidelnikova, V.M., Sukhikh, G.T. Pregnancy loss. Guidelines for Clinicians. M. MIA (2010): 536 p.
- Писарева, С.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / С.П. Писарева // Страна врачей, 2012, [http://medstrana.com/articles/4112/], последнее обращение 24.04.2015.
Pisareva, S.P. "Differentiated approach to the use of drugs with progestin action in pregnancy loss." Doctors Country, 2012, [http://medstrana.com/articles/4112/], last accessed 24 Apr 2015.
- Shormila, R., Knapp, L.A. "Human reproductive failure I: immunological factors." Hum Reprod Update, 7(2000): 113–134.
- Жук, С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова и др. // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 2 (7).
Zhuk, S.I., Kalinka, Y., Sidelnikova, V.M., et al. "Miscarriage: a new look at an old problem." Medical Aspects of Women's Health, 2 (7) (2007).
- Piccini, M.P., Giudizi, M.G., Biagiotti, R., Beloni, L., Giannarini, L., Sampognaro, S., et al. "Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established T cell clones." J Immunol, 155(1995): 128–133.
- Choi, B.C., Polgar, K., Xiao, L., Hill, J.A. "Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss." Hum Reprod, 15(2000) (Suppl 1): 46–59.
- Daya, S., Ward, S., Burrows, E. "Progesterone profiles in luteal phase defect cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion." Am J Obstet Gynecol, 158(1988): 225–232.
- Kumar, A., Begum, N., Prasad, S., Aggarwal, S. "Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial." Fertility and Sterility, 5(102) (2014): 1357–1363.
- Nybo Andersen, A.-M., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., Melbye, M. "Maternal age and fetal loss: population based register linkage study." Brit Med J, 320(2000): 1708–1712.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Early pregnancy loss. ACOG Tech Bull No. 212. Washington, DC (1995).
- Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J.R., Schweppe, K.W. "Classification and pharmacology of progestins." Maturitas, 46(2003) (Suppl 1): 7–16.
- Benifla, J.L., Dumont, M., Levardon, M., Foucher, E., Cadiot, G., Crenn-Hebert, C., et al. "Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy." Contracept Fertil Sex, 25(1997): 165–169.
- Mackenzie, R., Walker, M., Armon, A., Hannah, M.E. "Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Am J Obstet Gynecol, 194(2006): 1234–1242.
- Omar, M.H., Mashita, M.K., Lim, P.S., Jamil, M.A. "Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome." J Steroid Biochem Molec Biol, 97(2005): 421–425.
- Kalinka, Y., Radwan, M. "The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion." Am J Reprod Immunol, 55(2006): 115–121.
- Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage." Gynecol Endocrinol, 28(2012): 983–990.

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

Установлено, что в 50% случаев причиной идиопатического привычного невынашивания беременности являются иммунологические факторы. Доказано, что на ранних этапах беременности важную роль в установлении адекватного иммунного окружения играет прогестерон. Результаты описанного в статье исследования, а также ряда других свидетельствуют, что применение такого изомера прогестерона, как дидрогестерон, у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности улучшает ее исход – снижает частоту повторных аборт, продлевает гестационный возраст и уменьшает риск развития акушерских осложнений.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, иммунологические причины невынашивания, прогестерон, дидрогестерон.

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Т.М. Тутченко, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ИПАГ НАМН України

Встановлено, що в 50% випадків причиною ідіопатичного звичного невиношування вагітності є імунологічні фактори. Доведено, що на ранніх етапах вагітності важливу роль у встановленні адекватного імуного оточення відіграє прогестерон. Результати описаного в статті дослідження, а також низки інших свідчать, що застосування такого ізомеру прогестерону, як дідрогестерон, у жінок з ідіопатичним звичним невиношуванням вагітності покращує її результат – знижує частоту повторних абортів, подовжує гестационний вік і зменшує ризик розвитку акушерських ускладнень.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, імунологічні причини невиношування, прогестерон, дідрогестерон.

PREGNANCY LOSS

T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

It was found that immunologic factors are the cause of 50% happening of idiopathic recurrent miscarriage. It is proved that progesterone plays an important role in the establishment of adequate immune environment in the early stages of pregnancy. The results of the study described in this article, as well as a number of other studies suggest that the use of such progesterone isomers as dydrogesterone in women with idiopathic recurrent pregnancy loss improves pregnancy outcomes – reduces the incidence of recurrent abortions, extends gestational age and reduces the risk of obstetric complications.

Keywords: recurrent pregnancy loss, immunological causes of miscarriage, progesterone, dydrogesterone.



**МЕЖДУНАРОДНЫЕ НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ БАЗЫ
ЧТО НУЖНО СДЕЛАТЬ?**

Борьба за признание в мировом научном мире требует системного подхода. В частности, мы надеемся, что наших читателей и авторов воодушевит проводимая в настоящее время редакцией журнала «Репродуктивная Эндокринология» работа над вхождением в ведущие международные наукометрические базы и каталоги.

Современный ученый должен быть зарегистрирован в международных базах данных. Прежде всего речь идет о получении международного идентификатора ученого ORCID (<http://orcid.org/>). ORCID (Open Researcher and Contributor ID) – это реестр уникальных идентификаторов ученых, упрощающий поиск исследовательских работ авторов.



Для отечественного пользователя наиболее удобна издательская технологическая платформа Open Journal System (OJS), сочетающая несколько преимуществ:

- украинский, русский и английский языки интерфейса;
- рецензирование и удобные издательские функции;
- работа со списками литературы;
- наличие модуля ORCID;
- интеграция с идентификаторами DOI и URN 4;
- интеграция с социальными сетями.

Регистрация в OJS посредством размещения статей в нашем журнале должна стать для вас пропуском в мир наукометрии.



Ценность регистрации ученого в международных наукометрических базах и понимание логики этой системы очень важны как для персональной карьеры, так и для украинской науки в целом. Только интегрируясь в международные структуры, мы сможем вывести нашу науку из полосы забвения, чтобы она заняла достойное место в мировом научном сообществе. **Сделать для этого нужно не так уж и много:**

- получить международный идентификатор ORCID;
- зарегистрироваться в системе OJS;
- правильно оформить литературные списки и цитирование;
- прислать статью в наш журнал.

Все необходимые подробности вы можете найти в журнале «Репродуктивная эндокринология», №6(20), 2014.