

Применение дидрогестерона у пациенток с неполноценной лютеиновой фазой до и во время беременности

В.М.Сидельникова

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

Неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) – клинический диагноз неадекватной секреторной трансформации эндометрия, обычно связанной со снижением функции желтого тела яичников.

Для постановки этого диагноза в клинической практике используют несколько тестов: методы функциональной диагностики (в основном графики базальной температуры для определения длительности II фазы и характера температуры); определение преовуляторного диаметра фолликула; биопсию эндометрия на 25–26-й день цикла, определение уровня прогестерона в середине II фазы цикла. Однако, понимая механизм воздействия гормонов на ткани-мишени, не всегда можно связать НЛФ с низким уровнем гормонов. Может быть поражен рецепторный аппарат эндометрия разной степени выраженности, при этом даже при нормальном уровне гормонов в крови по тестам функциональной диагностики будет выявляться НЛФ.

Одной из причин формирования НЛФ является хронический эндометрит, который верифицирован у 70% женщин с привычным невынашиванием беременности. При этом в эндометрии определяются повышенный уровень цитотоксичных клеток, повышение общего числа Т-лимфоцитов и медиаторный дисбаланс (повышение уровней провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α – TNF- α , TGF- β , экспрессия маркеров пролиферации клеток Ki-67, усиление явлений апоптоза). При хроническом эндометрите значительно изменяется экспрессия стероидных рецепторов, что ведет к дисфункциональным нарушениям рецепции тканей. При развитии хронического эндометрита нарушаются архитектура и ангиоархитектура эндометрия, развитие инфилтративных и склеротических процессов (А.В.Шуршалина, 2007).

Одним из возможных механизмов прерывания беременности в I триместре может быть формирование неполноценного плодного яйца, которое не вырабатывает достаточное ко-

личество ХГ и других мессенджеров для стимуляции нормальной продукции желтого тела яичников (L.Rodger и соавт., 1998). Хорошо известно, что желтое тело подвергается регрессии, если не будет поддержано определенным уровнем ХГ в связи с беременностью.

Тем не менее, даже если механизм формирования НЛФ не связан с уровнем прогестерона у больных с невынашиванием, механизм прерывания беременности связан с изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции или неадекватностью реакции органа-мишени на прогестерон. В эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста, избыточное количество провоспалительных цитокинов, что ведет к неадекватному развитию плодного яйца, и в результате происходит выкидыш.

В последние годы проведены многочисленные исследования по оценке состояния эндометрия при невынашивании беременности с точки зрения иммунных и гормональных соотношений. В связи с тем, что в эндометрии при 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 в эндометрии существенно отличаются экспрессией поверхностных антигенов.

Клетки с маркерами CD56⁺16⁺ более цитотоксичные, в то время как CD56⁺16⁻ являются основным источ-

ником регуляторных цитокинов и факторов роста. При беременности под влиянием прогестерона, а возможно и пролактина, уровень клеток CD56⁺16⁺ значительно снижается и уменьшается их цитотоксичность (E.Baral и соавт., 1995).

Под влиянием прогестерона находятся и Т-хелперные лимфоциты (CD4⁺). В середине II фазы цикла и при беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону. Т-клетки под влиянием прогестерона продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) (J.Szekeres-Bartho и соавт., 1989), который ингибирует цитотоксичность NK-клеток (B.Polgar и соавт., 2003). Т-хелперные лимфоциты делятся на Th₁-продуцирующие провоспалительные цитокины (интерлейкин-2 – IL-2, TNF- α и др.), которые участвуют в клеточном иммунном ответе; Th₂-лимфоциты продуцируют регуляторные цитокины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и др.) и стимулируют гуморальный иммунитет.

При снижении уровня прогестерона у женщин с НЛФ до беременности (гормонального генеза или за счет снижения рецептивности эндометрия, при хроническом эндометрите) увеличиваются агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности.

В настоящее время во многих исследованиях подчеркивается, что подход к терапии при НЛФ разного генеза эмпиричен.

Учитывая патогенез формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности, наличие у большинства из них хронического эндометрита, особенностей гемодинамики, необходимо начинать подготовку к беременности с лечения хронического эндометрита, восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия.

На I этапе подготовки могут быть использованы антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроорганизмов или широкого спектра. Основу базовой терапии могут составлять комбинации макролидов и нитроимидазолов, защищенные пеницил-

лины с макролидами, цефалоспорины III поколения, комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов, иммуномодулирующая терапия индукторами интерферона (наиболее часто используется галавит, имунофан).

На II этапе проводится комплексная терапия по восстановлению гемодинамики и рецептивности эндометрия. Наряду с комплексами метаболической терапии вазоактивными препаратами, особое место на этом этапе уделяется гормональной терапии.

Для восстановления гемодинамических нарушений необходимо использовать вазоактивные препараты. Наиболее часто мы используем Курантил по 25 мг 3 раза в день за 1 ч до еды со дня окончания менструации до 25–26-го дня цикла, можно использовать Тромбоасс — 100 мг с 5 до 21-й день цикла или по 1/2 таблетки аспирина. Для улучшения гемодинамики с успехом применяли пивит по 1 капсуле (0,15 г) 3 раза в день с 5-го по 26-й день цикла.

При тонком эндометрии (менее 9 мм) в середине II фазы цикла назначают циклическую гормональную терапию, можно использовать несколько вариантов: Фемостон® 2/10 с 1-го дня цикла и с 16-го дня к нему добавляют еще 1 таблетку (10 мг) Дюфастона. Можно использовать любой эстрадиол (прогеново, эстрафем, дивигель) в I фазу цикла и дидрогестерон (Дюфастон®) – во II фазу.

Циклическая гормональная терапия или только дидрогестерон (Дюфастон®) во II фазу цикла проводится 2–3 цикла подряд. На последнем цикле оценивается состояние эндометрия (ультразвуковое исследование – УЗИ и доплерометрия гемодинамики матки) и при необходимости – стимуляция овуляции.

С первых недель беременности у больных с НЛФ отмечается отставание размеров матки от срока гестации; по данным гормонального исследования, отмечается низкий и медленный подъем ХГ и трофобластического специфического β_1 -гликопротеина. По данным УЗИ, дольше, чем в норме, визуализируются кольцевидный хорион, гипоплазия хориона, раньше происходит исчезновение желточного мешка.

Для сохранения беременности в последние годы стали шире применяться гестагены препараты в связи с возросшим пониманием иммуномодулирующего действия прогестерона.

Под влиянием эндогенного прогестерона иммунокомпетентные клетки (CD8⁺) продуцируют ПИБФ, который ингибирует освобождение арахидоновой кислоты, снижая синтез простагландинов и возможный abortивный эффект (J.Szekeres-Bartho, 2001).

ПИБФ значительно увеличивает продукцию регуляторных цитокинов через Th₂ и снижает уровень провоспалительных цитокинов (R.Raghupathy и соавт., 2001). Необходимость прогестерона в поддержании беременности показана в экспериментах, в которых индуцировалось прерывание беременности введением антипрогестероновых препаратов (Ru-486). Выкидыш предотвращался назначением прогестерона.

В исследованиях M.El-Ziblen (2001 г.) показано, что применение дидрогестерона (Дюфастон®) для поддержания желтого тела значительно снижает частоту потери беременности и более эффективно, чем применение препаратов ХГ. Это действие, как полагает автор, обусловлено иммуномодулирующей способностью дидрогестерона.

В настоящее время в клиниках России применяются два препарата для лечения угрозы прерывания и для подготовки к беременности в связи с НЛФ: прогестерон микронизированный в виде вагинальных капсул и дидрогестерон (Дюфастон®) в виде таблеток, применяемых перорально.

Оба препарата получены из одного растительного сырья. Дополнительная обработка «натурального» прогестерона повысила биодоступность Дюфастона в 10 раз. Большая биодоступность делает ответ эндометрия на Дюфастон® более определенным у всех пациенток на этапе подготовки к беременности.

Во время беременности Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектами, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает неблагоприятного действия на углеводный обмен, артериальное давление, не влияет на гемостаз и не вызывает тромбофилических нарушений. Дюфастон® обладает более выраженным иммуномодулирующим эффектом.



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

Терапия прогестероновыми препаратами может проводиться до 16 нед беременности. После этого срока плацента синтезирует достаточный уровень прогестерона для поддержания беременности. Однако у беременных с миомой матки или эндометриозом в анамнезе можно использовать Дюфастон® более длительное время.

Проведенная тактика обследования и лечения применена у 220 женщин с привычной потерей беременности и НЛФ на этапе подготовки к беременности. У 123 (56%) из них выявлены изменения гемодинамики матки при нормальной толщине эндометрия с явлениями хронического эндометрита и высоким уровнем в периферической крови клеток с маркерами CD56⁺16⁺. У половины из них были выявлены явления тромбозов. Проведенное лечение хронического эндометрита, ангиагрегантов и антикоагулянтов, применение Дюфастона в дозе 20 мг/сут с 16 по 25-й день цикла позволили подготовить эту группу к беременности. Беременность наступила у 90 женщин. Из них у 40 (44,4%) наблюдалась угроза прерывания в I триместре, с которой удалось справиться и благополучно завершить беременность у 88 (97,7%) женщин.

У 26 (11,8%) пациенток на этапе подготовки к беременности выявлено истончение эндометрия (7–9 мм) и нормальные показатели кровотока в матке. В крови также были повышены активированные клетки с маркерами CD56⁺16⁺. После проведения лечения хронического эндометрита назначена циклическая гормональная терапия: Фемостон® 2/10 и с 16-го дня – дополнительно 10 мг Дюфастона в течение 2 циклов. Нормализация состояния эндометрия наблюдалась у 23 пациенток и у 20 из них наступила беременность, которая у всех протекала с угрозой прерывания; проводилась терапия Дюфастоном, актовегином, комплексы метаболической терапии. Всем пациенткам назначался Витрум Пренатал форте, так как он потенцирует уровень прогестерона (Н.Г.Кошелева и соавт., 2002). Беременность была завершена благополучно у 18 (90%) женщин.

У 77 (35%) пациенток на этапе подготовки к беременности на фоне хронического эндометрита выявлены тонкий эндометрий и нарушения гемодинамики матки. У половины женщин с тон-

ким эндометрием выявлены антитела к прогестерону. В связи с этим препаратом выбора является Дюфастон®, формула которого представлена ретропрогестероном, который не вступает во взаимодействие с антипрогестероновыми антителами.

Этой группе женщин было проведено лечение хронического эндометрита с применением циклической гормональной терапии, как в предыдущей группе, и вазоактивных препаратов для улучшения гемодинамики матки.

По нашим данным, до 42% женщин с привычным невынашиванием имеют антитела к прогестерону, причем в 10% случаев определяется из высокий уровень.

Наличие антител к прогестерону имеет клиническое проявление в виде дисменореи, тонкого эндометрия, а при беременности отмечается гипоплазия хориона с последующим развитием плацентарной недостаточности. Назначение прогестерона этой категории беременных не целесообразно, так как кроме усиления сенсibilизации эффекта от лечения не наблюдается. Изменение молекулы прогестерона после дополнительной обработки в ходе синтеза Дюфастона позволяет проводить лечение этим гестагенным препаратом с хорошим клиническим эффектом.

При выявлении антител к прогестерону предгестационная подготовка включала в себя коррекцию иммунного статуса и подготовку эндометрия внутривенным введением 5 г иммуноглобулина, а также назначение метилпреднизолона, начиная со II фазы предполагаемого фертильного цикла. Во II фазу цикла назначали Дюфастон® с 16 по 25-й день в дозе 10 мг 2–3 раза в сутки. Проведенное лечение было эффективным у 52 женщин, у 25 пациенток удалось восстановить гемодинамику матки после физиотерапии (низкочастотная магнитотерапия и импульсная электротерапия).

У 45 женщин наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания. Всем беременным проводилось лечение Дюфастоном в дозе 20–30 мг/сут до 16 нед, назначались спазмолитики, актовегин, вазоактивные препараты (курантил, аспирин), продолжали терапию метилпреднизолоном в дозе 4–8 мг, в 7–8 недель и 11–12 нед вводили внутривенно по 5 г иммуноглобулина для блокады синте-

за аутоантител.

Беременность удалось сохранить у 40 (88,8%) пациенток. По-видимому, этот вариант НЛФ, сопровождающийся хроническим эндометритом с наличием тонкого эндометрия, нарушением гемодинамики матки и явлениями сенсibilизации к прогестерону, является более неблагоприятным в плане сохранения беременности, чем два предыдущих варианта, и требует более тщательной и длительной подготовки к беременности, более тщательного контроля и интенсивной терапии при беременности.

Таким образом, наш опыт применения дидрогестерона в течение 10 лет показал высокую эффективность этого препарата по сохранению беременности при угрозе ее прерывания, отсутствию побочных действий на состояние здоровья матери и ребенка по данным катамнеза.

Литература

1. Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
2. Гнитова В.В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности в I триместре на основании исследования состояния эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
5. Шуриалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
6. Baral E, Nagy F, Bercez I. Modulation of natural killer cell-mediated cytotoxicity by tamoxifen and estradiol. *Cancer* 75: 591–9.
7. Dision Ch, Giudice L. Natural Killer Cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunology perspectives. *Endocrine Rev* 2004; 26 (1): 44–62.
8. El-Zibden M. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Int Soc Endocrin Congress. Hong-Kong*, 2001.
9. Polgar B, Kispal 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.
10. Ragbupathy R. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and antiabortive effects (II). The role of a protective T_H bias. *Int Soc Gynecol Endocrin. Congress. Hong-Kong*, 2001.
11. Rodger L et al. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and treatment. *Medscape Women's Health*. 1998; 3: 3.
12. Speroff L et al. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* 5th ed Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
13. 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.
14. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol* 2001; 1 (6): 1037–48.