

15–16 мая в Киеве в рамках конференции «Гармония гормонов – основа здоровья женщины» прозвучал ряд докладов, посвященных актуальным вопросам акушерства, один из них хотим осветить на наших страницах. В своем выступлении

Валентин Александрович Потапов, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии и **Юлия Владимировна Давыдова**, д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, продемонстрировали необходимость формирования «контролируемых рисков» у беременных, управление которыми направлено на снижение частоты преждевременной потери беременности



КОНТРОЛИРУЕМЫЕ РИСКИ И СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ



В.А. ПОТАПОВ

д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии

Ю.В. ДАВЫДОВА

д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

ВВЕДЕНИЕ

Низкая эффективность наших усилий в решении проблемы ранних потерь беременности и преждевременных родов явилась предпосылкой для научной гипотезы, рассматривающей невынашивание как инструмент естественного отбора. Это находит подтверждение в случаях прекращения развития беременности на предимплантационном и раннем имплантационном периодах вследствие генетических повреждений (гамеопатии и эмбриопатии). Сохранение такой аномальной беременности нежелательно и нецелесообразно, поэтому медикаментозная поддержка беременности до 8 недель в случаях угрозы ее невынашивания отраслевыми регламентирующими документами не предусматривается. Но даже если принять априори, что причиной выкидышей в ранних сроках являются в 50–70% случаев различные летальные хромосомные aberrации, то возникает вопрос, а как поступать с остальными 30% беременных с клиническими симптомами угрозы ее прерывания, причины которого могут быть иными (анатомическими, иммунологическими, инфекционными, гормональными и др.)?

ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В рамках дискуссии по данной проблеме позвольте напомнить о некоторых хорошо известных фактах. Имплантация зародыша в слизистую оболочку матки происходит на 7-е сутки после оплодотворения и с этого момен-

та, по сути, уже начинается биологический процесс формирования плаценты, поэтому последующие 2–3 недели после имплантации определяют дальнейшую судьбу беременности. Нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки и процесса формирования тесного взаимодействия трофобласта с децидуальной оболочкой матки, вследствие которых происходит поверхностная, субэпителиальная плацентация с анатомической и функциональной неполноценностью межворсинчатого пространства, является основной причиной нарушения трансплацентарного обмена кислорода и питательных субстратов, плацентарной дисфункции, невынашивания, дистресса и задержки роста плода, преэклампсии и антенатальной гибели плода.

Знание этих рисков сформировало ключевую проблему профилактики невынашивания беременности – прицельное наблюдение и оказание помощи беременным из групп риска. Однако попытки создания рациональных систем отбора беременных в группы риска, а также определения перечня самих критериев риска пока не дали желаемого результата в улучшении статистических показателей здоровья и воспроизводства населения, оставляя актуальным вопрос: «Насколько реально влияет формирование групп риска по невынашиванию на популяционные показатели исходов беременности?».

Вопрос далеко не риторический, поскольку общая теория рисков сегодня находится в центре внимания всех сфер деятельности человека и является одной из самых дерз-

ких реформ в сознании человечества: как можно поставить под контроль будущее. Медицинская наука в этом вопросе не исключение и методология оценки риска и профилактические технологии рассматриваются в качестве глобального фактора улучшения здоровья и качества жизни человека. Обычно риск рассматривают как опасность возникновения неблагоприятных последствий, относительно которых неизвестно: наступят они или нет. В акушерстве этот процесс имеет свою особенность, так как контекст подразумевает оценку двойного риска: как для матери, так и ее будущего ребенка. Именно поэтому сегодня в акушерстве возникла насущная проблема изменения стратегии риск-менеджмента, которая должна заключаться не только в формировании групп риска с ограниченными элементами управления рисками в условиях неопределенности, а и в возможности направленного выбора варианта поведения в ситуации, когда имеется возможность оценить предполагаемый результат. Очевидно, что если присутствует возможность оценить предполагаемый результат, то ситуация не такая уж неопределенная.

Нами предлагается в порядке эксперимента ревизия известных на сегодня принципов отбора факторов риска, в частности невынашивания беременности, и введение такого понятия, как «контролируемые» риски.

Под которыми мы подразумеваем риски:

- часто встречающиеся в популяции;
- легки в опознавании (доступная диагностика);
- в арсенале врача имеется возможность несложного их мониторинга;
- имеются проверенные способы их коррекции.

Оценка рисков с вышеуказанных позиций позволяет не только конкретизировать мероприятия по предупреждению их последствий в каждом индивидуальном случае, но и охватить, прежде всего, тот контингент беременных, которые формируют популяционные показатели. Указанный подход имеет и экономический аспект, поскольку можно говорить и о значительном сокращении расходования материальных и человеческих ресурсов на поиск и профилактику неуправляемых, неконтролируемых рисков на современном этапе.

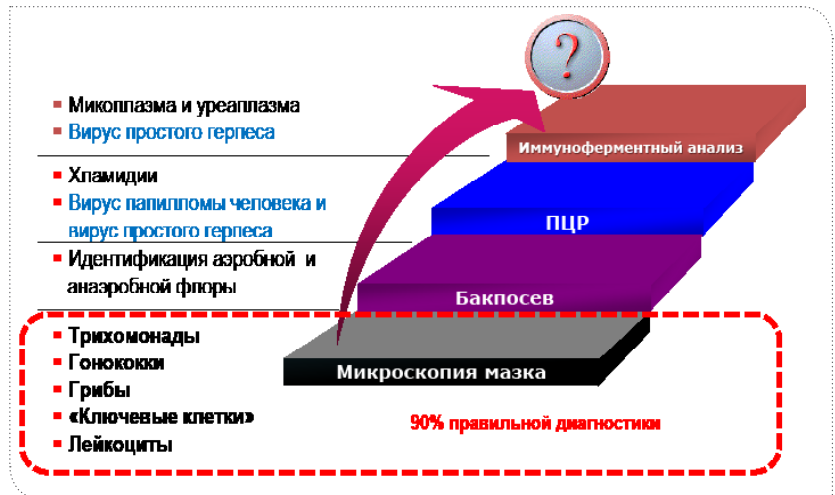
К примеру, сегодня в число факторов риска невынашивания зачислены анатомические различные причины (аномалии развития, опухоли, истмико-цервикальная недостаточность), некоторые иммунологические причины, связанные с антифосфолипидным синдромом, тромбофилиями, гистосовместимостью, которые не по всем параметрам соответствуют категории контролируемых рисков. Некоторые из перечисленных факторов риска,

например анатомические, имеют невысокую частоту в популяции (1–3%), что объясняет сложность проведения популяционных исследований, имеют нечеткие скрининговые критерии, профилактика их во время беременности имеет ограниченные возможности или невозможна как таковая, а случаи успешного сохранения беременности мало влияют на популяционные статистические показатели. То же касается и некоторых иммунологических причин (2–5%) спонтанной преждевременной потери беременности – антифосфолипидный синдром, тромбофилии, антигены HLA, гистосовместимость. Исключением из данной группы является иммуноконфликтная беременность по резус-фактору и системе ABO, профилактика которой прописана в национальном протоколе.

В то же время, воспалительно-инфекционные заболевания наружных женских половых органов широко распространены в популяции беременных и в структуре причин спонтанных потерь беременности, по мнению разных авторов, занимают от 12 до 95%. Доказано, что инфекции, передаваемые половым путем (вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз) являются причинами децидуального эндометрита и хориоамнионита, а значит, непосредственно влияют на процесс имплантации и нарушения развития беременности. Инфекции репродуктивного тракта легко диагностируются, их профилактика и терапия, а также мониторинг результатов этих мероприятий несложны. Поэтому инфекционные факторы риска потери беременности оптимально подходят под понятие «контролируемых» рисков (рис. 1).



При легком и умеренном дисбиозе более рационально использовать современные местные пробиотики, которые обладают не только антагонистической активностью к безусловным патогенам и условно-патогенной флоре, но и позволяют быстро восстановить доминантный пул лактобацилл



Казалось бы, в вопросе половой инфекции во время беременности нет особых проблем, диагностика и лечение большинства из них прописана соответствующими клиническими протоколами (приказ МЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гине-

РИСУНОК 1. ДОСТАТОЧНО ЛИ ОДНОГО РУТИННОГО МАЗКА У БЕРЕМЕННЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНФЕКЦИОННОГО РИСКА ИЛИ НЕОБХОДИМ РАСШИРЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ?

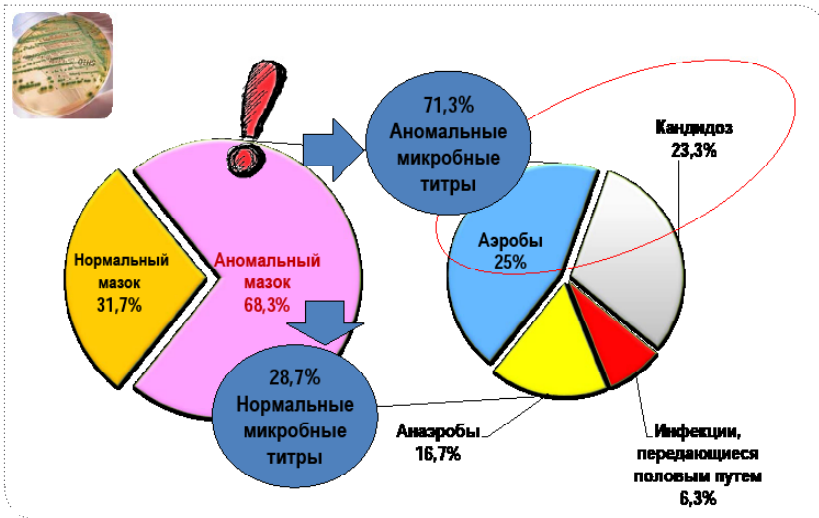


РИСУНОК 2.
ВЛАГАЛИЩНЫЙ БИОТОП
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
(результаты 5-летнего
бактериологического мониторинга)

кологической помощи»). Однако данный протокол регламентирует деятельность врача в основном у гинекологического контингента пациентов. В отношении же ведения беременных с признаками инфекции репродуктивного тракта возникает сразу несколько принципиальных вопросов:

- Как поступать, если у беременной отсутствуют признаки воспаления влагалища, а в мазках из влагалища идентифицированы патогенные или избыточный пул условно-патогенных возбудителей?
- Достаточно ли в качестве скрининга оценки биоценоза влагалища у беременных только бактериоскопического исследования содержимого влагалища (мазка)?
- Как поступать при признаках вагинальной инфекции в сроках до 8 недель беременности, т. е. в период эмбриогенеза и органогенеза?
- Как быть в случае выявления вагинальной инфекции смешанной этиологии, которая у беременных сегодня встречается в 2–3 раза чаще, чем моноинфекция, и лечение которой не прописано клиническими протоколами?
- Нужна ли у беременных профилактическая санация перед родами?

Современные технологии ведения беременности, направленные на снижение акушерской агрессии, сокращение скрининговых и профилактических программ у беременных женщин, большинство этих вопросов просто игнорирует, но ведь от этого они не становятся менее актуальными. Прежде всего, это касается отказа от скрининговых программ по выявлению так называемой группы TORCH-инфекций. Главным аргументом стал тезис, что поскольку мы не можем эффективно лечить эту группу инфекций, нет необходимости и проводить их диагностику.

ДИСБИОЗ ВЛАГАЛИЩА

Можно ли при таком подходе быть уверенным в том, что простое бактериоскопическое исследование мазков ответит на все наши во-

просы касательно оценки биоценоза влагалища беременных? Да, с одной стороны, квалифицированно проведенное бактериоскопическое исследование мазков из влагалища дает 90% диагностики, особенно когда встречаются находки патогенов (гонококк, трихомонада) или «ключевые клетки» как косвенные признаки бактериального вагиноза, но в целом мазок не дает представления о количественном и качественном составе микрофлоры влагалища, а отсутствие повышенного количества лейкоцитов часто свидетельствует не о нормоценозе, а о возможном бактериальном вагинозе.

Современная наука о микробиоценозе регламентирует его объективную оценку как инструмент профилактики дисбиоза и различных инфекционных осложнений, располагает методами количественной ПЦР-диагностики качественного и количественного состава микробиоты влагалища (Фемофлор-8 и Фемофлор-16), позволяющими выявить степень тяжести дисбиоза от легкого до тяжелого, подходы к лечению и профилактике которых могут быть различными. На наш взгляд, беременная женщина заслуживает такого внимания и нуждается в доступности современных технологий оценки здоровья (рис. 2).

Безусловно, при выраженном дисбиозе лечение должно проводиться антибиотиками с антианаэробным эффектом, но следует помнить, что подобная терапия, как и любая антибиотикотерапия, неизбежно приводит к еще большему нарушению биоценоза влагалища и риску развития кандидозной инфекции.

Подобный сценарий исхода терапии предусматривает необходимость использования в схемах лечения бактериального вагиноза и антикандидозной профилактики с использованием антимикотических препаратов.

При легком и умеренном дисбиозе более рационально использовать современные местные пробиотики, которые обладают не только антагонистической активностью к безусловным патогенам и условно-патогенной флоре, но и позволяют быстро восстановить доминантный пул лактобацилл. Такая градация подходов к терапии бактериального вагиноза дает возможность избежать полипрагмазии, рецидива заболевания и развития кандидоза.

В своей практике в лечении легкого и умеренного дисбиоза влагалища у беременных мы отдаем предпочтение пробиотику Лактожиналь, который содержит штамм лактобактерий (*L. casei rhamnosus Lcr 35*), выделенных из биотопа влагалища здоровых женщин. Это так называемый «трибиотик», который содержит не только лактобактерии, но и пребиотик (питательную среду), и постбиотик – продукты их жизнедеятельности (молочная кислота) для более быстрого и стойкого восстановления

нарушенного баланса микрофлоры. Эффект Лактожиналя проявляется уже в первые часы его использования и обусловлен быстрым снижением pH благодаря экзогенной донации молочной кислоты, обеспечивающей оптимальные условия для размножения как экзогенным в составе культуры пробиотика, так и собственным лактобактериям (рис. 3).

Доказано, что **штамм пробиотика Лактожиналь *L. casei rham nosus Lcr 35* обладает высокими адгезивными свойствами и способностью разрушать патогенные микробные биопленки, создавая собственную биопленку из сахаролитических микроорганизмов** (рис. 4). Благодаря этому свойству пробиотик Лактожиналь способен в течение 6 часов полностью подавить рост главного возбудителя бактериального вагиноза – *Gardnerella vaginalis*, а в течение 30 часов ингибировать рост *Candida albicans*, которая у беременных часто вызывает развитие кандидозного вульвовагинита.

В нашей клинике подтверждена высокая эффективность Лактожиналя в лечении легкого и умеренного бактериального вагиноза у беременных в следующих дозах: **1 капсула 2 раза в день на протяжении 7 дней или 1 капсула 1 раз в день 14 дней.**

Следует отметить, что штамм *L. casei rhamnosus Lcr 35* в составе пробиотика Лактожиналь обладает природной **антибиотикорезистентностью и устойчивостью к противогрибковым препаратам (метронидазол, клиндамицин), что позволяет использовать его параллельно с антибактериальной терапией выраженного дисбиоза и кандидозной инфекции** и, таким образом, избежать развития кандидозной суперинфекции и рецидива заболевания благодаря быстрому восстановлению нормального биоценоза после курса терапии.

ПРОГЕСТЕРОНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Не менее распространенным в популяции фактором риска невынашивания беременности, который можно отнести к «контролируемым» рискам, является дефицит прогестерона, который, по данным разных авторов, является причиной выкидышей в 12–30% случаев. Диагностика прогестероновой недостаточности во время беременности не представляет трудности у группы риска женщин, у которых можно предположить ее наличие, подробно изложена в клинических протоколах (приказ МЗ Украины от 03.11.2008 № 624 О «Нормальные роды»): привычное невынашивание; беременность, наступившая на фоне недостаточности лютеиновой фазы; индуцированная беременность; вылеченное эндокринное бесплодие; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

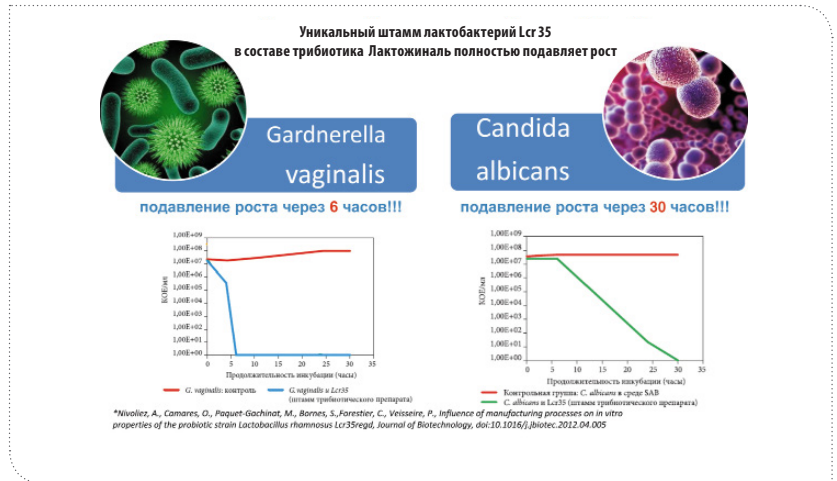


РИСУНОК 3.

ВЛАГАЛИЩНЫЙ БИОТОП У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

*Nivoliez, A., Camares, O., Paquet-Gachinat, M., Bornes, S., Forestier, C., Veisseire, P., Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus Lcr35regd, Journal of Biotechnology, doi:10.1016/j.jbiotec.2012.04.005

Следует помнить, что до 10 недель беременности источником прогестерона является исключительно желтое тело. При этом его функционирование контролируется эмбриональным хорионическим гонадотропином, вырабатываемым трофобластом. В более поздние сроки беременности функцию выработки прогестерона берет на себя плацента. Поэтому во время беременности не работают обычные петли обратной связи и

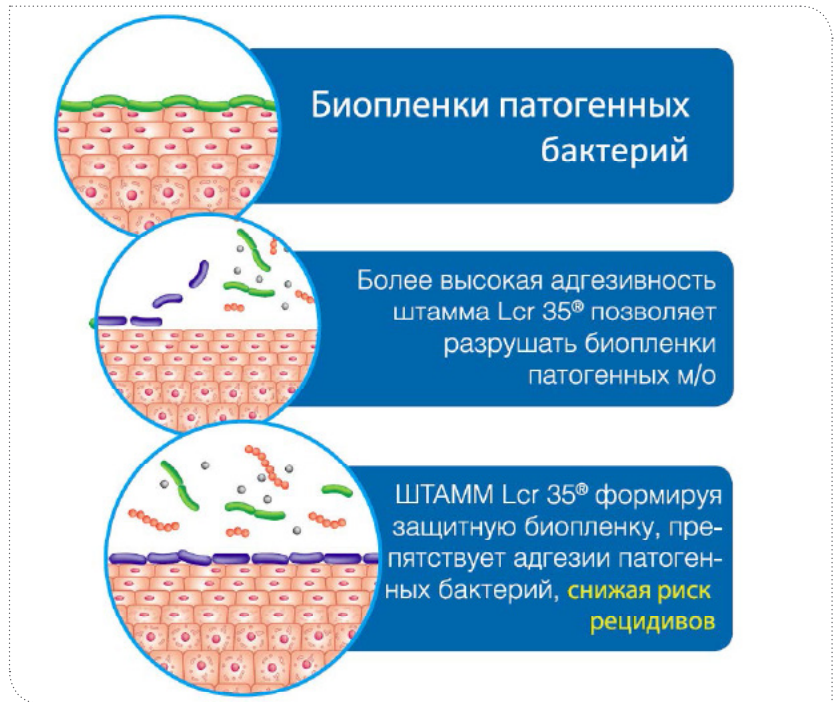
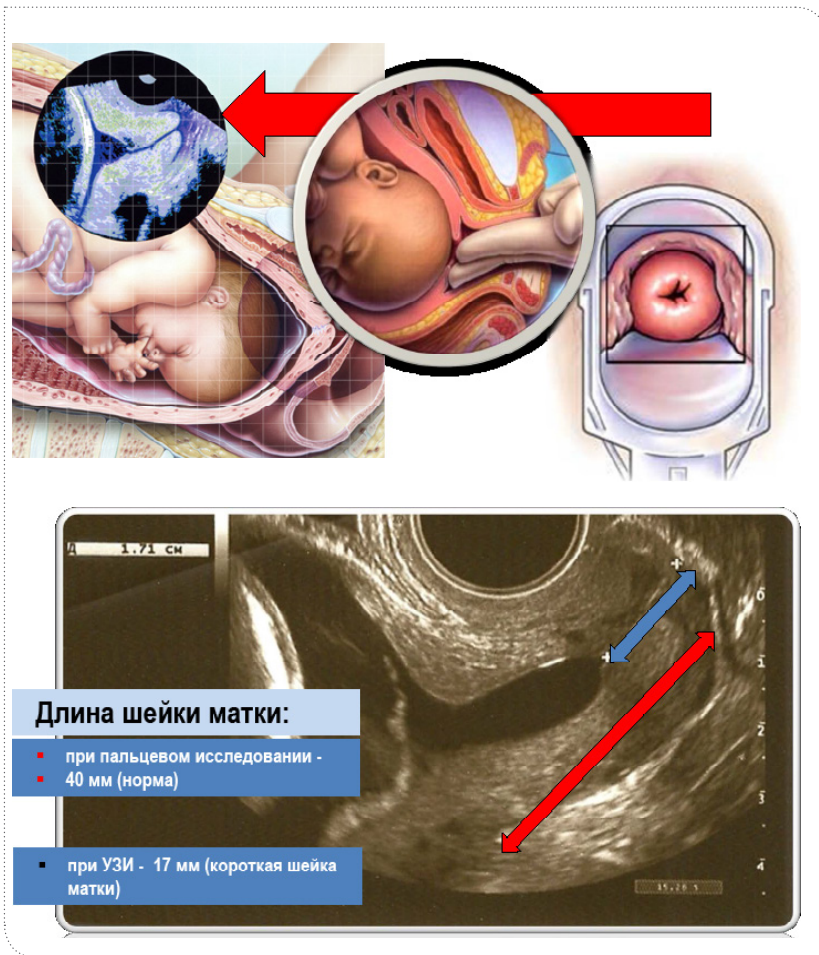


РИСУНОК 4.

ЭФФЕКТ ШТАММА ЛАКТОБАКТЕРИЙ LCR 35 В СОСТАВЕ ЛАКТОЖИНАЛЯ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНКИ БАКТЕРИЙ

регуляция синтеза прогестерона яичниками не находится под контролем гипоталамуса и гипофиза посредством тропных гормонов фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. **В этой связи при недостаточности прогестерона у беременной донация экзогенного прогестерона является единственным путем его коррекции**, а все предостережения относительно угнетения тропных гормонов гипофиза экзогенным прогестероном являются необоснованными.



роткой шейкой матки общепринято считать уменьшение ее длины менее 30 мм.

Доказано, что при длине шейки матки менее 30 мм преждевременные роды наблюдаются в 10% случаев, а при укорочении менее 20 мм – у каждой третьей беременной с подобной несостоятельностью шейки матки.

Сегодня исследование длины шейки матки для оценки вероятности наступления преждевременных родов должно стать основным скрининговым методом, частью стандартной регламентированной сонографической процедуры во II триместре беременных (18–22 недели) на врожденные пороки развития. Почему пальцевое исследование и осмотр шейки матки в зеркалах для диагностики короткой шейки матки уступают сонографическому ее исследованию? Суть в том, что укорочение шейки матки идет первоначально за счет раскрытия внутреннего зева и образования так называемой воронки (фанел), образуемой вклиниванием плодного пузыря в просвет шеечного канала, диагностика которых возможна только при трансвагинальном сонографическом исследовании (рис. 5).

Переходя к вопросам лечения невынашивания беременности на ранних сроках и при КШМ, следует отметить, что в настоящее время стандартов терапии этой патологии не существует. Однако накоплен достаточный международный опыт, обобщенный в соответствующих рекомендациях по ведению беременных с КШМ, результаты которого обсуждались не раз как на международных, так и отечественных научно-практических форумах. Мы в своей практике, следуя этим рекомендациям, используем следующие схемы терапии **угрозы невынашивания беременности**: при болях внизу живота натуральный микронизированный прогестерон (**Утрожестан**) назначается **интравагинально в дозе 200–400 мг/сутки. При болях внизу живота, сочетающихся с кровянистыми выделениями, стартовая доза составляет 400 мг/сутки**, к ее увеличению до 600 мг обычно прибегают при отсутствии терапевтического эффекта от предыдущей дозы прогестерона. В практической деятельности нам нередко приходится прибегать и к максимальной суточной дозе (800 мг), которая назначается при значительных кровянистых выделениях из половых путей. Можно отметить, что уменьшение размеров ретрохориальных гематом в таких случаях происходит у 2/3 беременных уже через 7–10 дней назначения Утрожестана.

В случае **диагностики КШМ в сроках 18–22 недели Утрожестан профилактически назначаем интравагинально в дозе 200 мг на ночь до 36 недели и 6 дней беременности**. В ряде

РИСУНОК 5. ПОЧЕМУ СОНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ПЕРЕД ПАЛЬЦЕВЫМ ИЛИ ОСМОТРОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗЕРКАЛАХ?

Интересен также факт, что **только биоидентичный прогестерон способен адекватным образом опознаваться клеточной сигнальной системой в организме человека**. В процессе опознавания и активации системы гормон-рецептор внутриклеточными мессенжерами и сигнальными белковыми молекулами происходит считывание не только количества аминокислот в молекуле прогестерона, но и его уникальной пространственной конфигурации, что в конечном итоге обеспечивает адекватные геномные эффекты, обеспечивающие нормальное развитие беременности.

Одним из проявлений дефицита прогестерона на поздних сроках беременности является **синдром бессимптомной короткой шейки матки (КШМ)**, которая ассоциируется с высоким риском преждевременных родов (*уровень доказательности I–A*). Согласно мнению международных экспертов, сонографическое измерение длины шейки матки трансвагинальным датчиком представляет собой объективный метод оценки риска спонтанного наступления преждевременных родов, особенно в случае отсутствия других признаков. При этом за длину шейки матки принимается расстояние от внутреннего до наружного зева по проекции шеечного канала, которая в норме составляет 35–46 мм. Ко-



РИСУНОК 6. КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И РАЦИОНАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ

случаев такая терапия является вторым этапом сохраняющей беременность терапии, когда беременным с признаками недостаточности лютеиновой фазы Утрожестан назначался в первом и втором триместрах беременности.

Веские доводы в защиту прогестерона предъявила сама эволюция человека, которая создала и определила именно прогестерон как гормон беременности, а не другое вещество для обеспечения беременности. Вряд ли нам когда-либо удастся создать искусственно более совершенное средство для сохранения беременности, так не лучше ли рационально использовать то, что уже создано природой и находится в его ареалах. В этом отношении препарат натурального прогестерона **Утрожестан является лидером среди прогестинов и самым значимым прогестероном в мире**, согласно опросу

экспертов **в области бесплодия и сохранения беременности – было опрошено 408 клиник из 82-х стран мира на 5 континентах (1 Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reprod Bio med Online. 2014 Mar; 28(3): 330-5).***

ВЫВОД

В резюме хотим отметить, что формирование понятия «контролируемые факторы риска и рациональное управление рисками» (рис. 6), в том числе и медикаментозными средствами, стало объективно необходимым условием успешной беременности в современных, порой сложных, условиях жизнеобеспечения, а также ключевым фактором медицинской сферы деятельности, направленной на предотвращение преждевременной потери беременности. □

КОНТРОЛЬОВАНІ РИЗИКИ І СТРАТЕГІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДЧАСНОЇ ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ

В.А. Потапов, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства і гінекології Дніпропетровської державної медичної академії

Ю.В. Давидова, д. мед. н., головний науковий співробітник акушерського відділення екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології

Запропоновано таке поняття, як «контрольовані» ризики – ризики, що часто зустрічаються у популяції; легко впізнаються (доступні для діагностики); в арсеналі лікаря є можливість нескладного їх моніторингу; існують перевірені способи їх корекції.

Оцінка ризиків з вищевказаних позицій дозволяє конкретно об’єктивізувати заходи щодо попередження їх наслідків в кожному індивідуальному випадку і охопити той контингент вагітних, який формують популяційні показники.

Також окреслено стратегію профілактики передчасної втрати вагітності. У своїй практиці у лікуванні легкого і помірного дизбіозу піхви у вагітних автори віддають перевагу пробіотику Лактожиналь: 1 капсула 2 рази на добу протягом 7 днів або 1 капсула 1 раз на добу впродовж 14 днів.

Також у своїй практиці терапії загрози невиношування вагітності автори використовують натуральний мікронізований прогестерон (Утрожестан).

Ключові слова: «контрольовані ризики», невиношування вагітності, передчасні пологи, коротка шийка матки, пробіотики, натуральний мікронізований прогестерон.

CONTROLLED RISK AND STRATEGIES FOR PREVENTION OF PREMATURE LOSS OF PREGNANCY

V.A. Potapov, MD, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Dnepropetrovsk State Medical Academy

Y.V. Davydova, MD, Head of the Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Suggested such a thing as «controlled» risks - risks which are common in the population; easily identified (available diagnostics); it is possible to simple their monitoring in the doctor’s arsenal; there are proven ways to correct them.

Risk assessment with the above items specifically allows objectifying measures to prevent their consequences in each individual case, and cover that cohort of pregnant that forms population indices.

It is also described a strategy for the prevention of premature pregnancy loss. The authors in their practice in the treatment of mild and moderate vaginal dysbiosis in pregnant prefer probiotic Lactozhinal: 1 capsule 2 times a day for 7 days or 1 capsule 1 time a day for 14 days.

Also in the practice of therapy threat of miscarriage authors use natural micronized progesterone (Utrozhestan).

Key words: controlled risks, miscarriage, premature birth, short cervix, probiotics, natural micronized progesterone.