

Применение дидрогестерона в лечении субхорионической гематомы

Димитрие Пелинеску-Ончул/Dimitrie Pelinescu-Onciul

Клиника акушерства и гинекологии, госпиталь Университета филантропии, Бухарест, Румыния

Источник: Gynecological Endocrinology, October 2007; 23(S1): 77

Целью исследования являлась оценка эффективности терапии прогестогеном в профилактике спонтанных самопроизвольных выкидышей у пациенток с субхорионическим кровотечением. Сто беременных женщин с кровотечением и ультразвуковыми признаками субхорионической гематомы получали для лечения дидрогестерон (Дюфастон®) 40 мг/сут внутрь. Для анализа отбирались только случаи, в которых эмбрион оставался жизнеспособным. Динамическое наблюдение включало проведение внутривлагалищного обследования и ультразвукового исследования (УЗИ). Сохранение и благоприятное развитие беременности отмечено у 93 пациенток из 100. Таким образом, частота самопроизвольных выкидышей составила всего 7%, по сравнению с 18,7% в предыдущем исследовании у женщин с субхорионической гематомой, которые получали микронизированный прогестерон. Терапия дидрогестероном (Дюфастон®) приводила к снижению частоты аборт на 37%, при том что в большинстве случаев на первичном визите выявлялись крупные по размерам гематомы и, соответственно, такие женщины имели неблагоприятный прогноз. Выявленное иммуномодулирующее действие дидрогестерона, проявляющееся в поддержании баланса цитокинов Т-хелперов типа 2, означает, что данный препарат является хорошим выбором для профилактики самопроизвольного выкидыша у женщин, страдающих от субхорионического кровотечения.

Ключевые слова: субхорионическое кровотечение, дидрогестерон, прогестерон, самопроизвольный выкидыш, беременность, иммуномодуляция.

Введение

Субхорионическая гематома (субхорионическое кровотечение) – специфическое патологическое состояние, возникающее на ранней стадии беременности (обычно в I триместре), которое развивается в результате частичной отслойки хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки при генетически нормальном плодном яйце и проявляется в ви-

Рис. 1. Недавнее субхорионическое кровотечение.

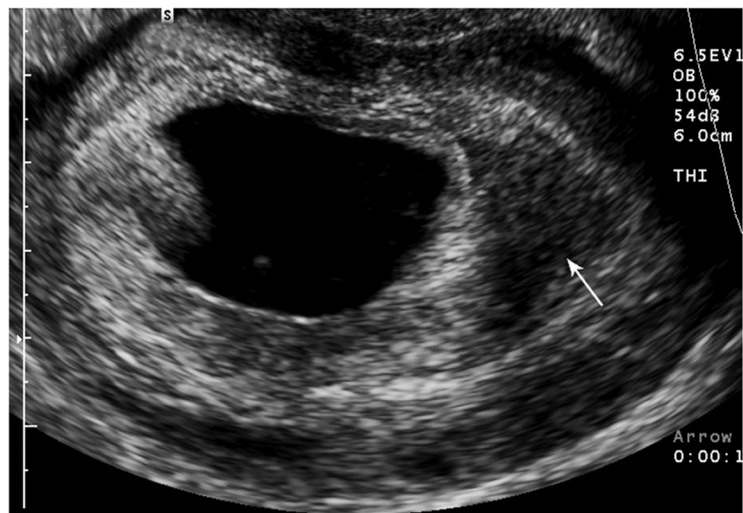
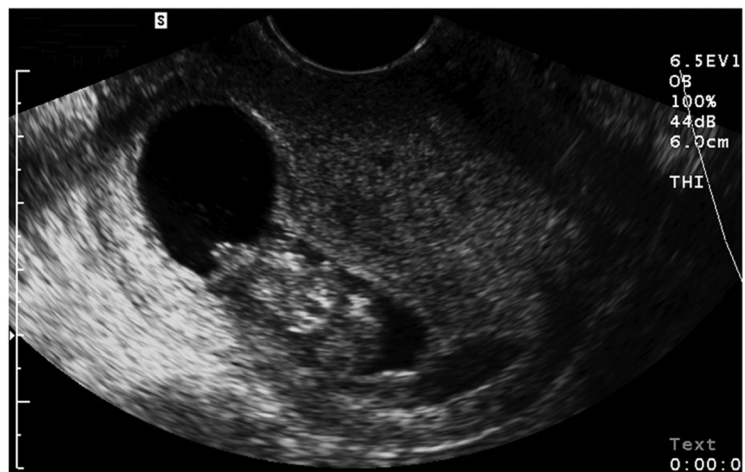


Рис. 2. Гипоэхогенный участок между хорионом и децидуальной оболочкой.



де кровоизлияния и скопления крови (гематомы) в субхориальном пространстве. Важно отметить, что субхорионическая гематома составляет около 18% всех случаев кровотечения в I триместре беременности [1].

Субхорионическая гематома может быть диагностирована только на основании сопоставления данных клинического обследования (т.е. признаков кровотечения) с результатами УЗИ [2] (рис. 1). Картина УЗИ весьма специфична – на границе нормального

плодного яйца выявляется гипоэхогенный участок между хорионом и децидуальной оболочкой (рис. 2). Этот участок занимает часть окружности плодного яйца и имеет характерный вид полумесяца или ракеты (рис. 3). В ряде случаев гематома возникает на противоположных полюсах плодного яйца, вследствие чего она получила название биполярной субхорионической гематомы (рис. 4). Когда исследование проводится при помощи высокоразрешающей ультразвуковой сис-

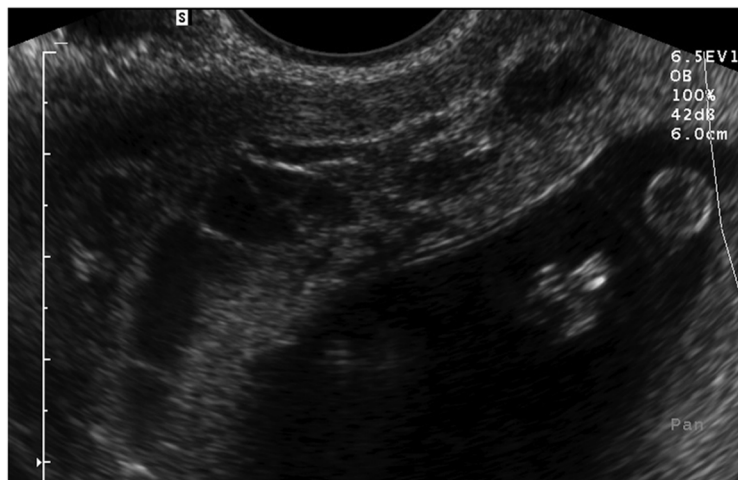
Рис. 3. Характерный вид субхорионической гематомы, занимающей одну треть окружности гестационного мешка.



Рис. 4. Биполярное субхорионическое кровотечение.



Рис. 5. Слабые сигналы в анэхогенной области указывают на образование сгустка крови.



темы, в анэхогенной области могут обнаруживаться слабые сигналы, указывающие на образование сгустка крови (рис. 5).

При получении ультразвукового изображения в первую очередь необходимо определить состояние эмбриона. Например, если частота сокраще-

ний сердца у эмбриона составляет менее 85 уд/мин, это указывает на неблагоприятный прогноз. Другие значимые прогностические признаки включают локализацию, размеры и объем субхорионической гематомы. Локализация гематомы на участке имплантации свидетельствует о плохом прогнозе, поскольку при этом нарушается или прекращается обмен между эмбрионом и матерью. Гематома больших размеров может практически полностью отделять плодное яйцо от полости матки, что приводит к спонтанному аборту. Как правило, прогноз благоприятен, если размеры гематомы не превышают 1/4 площади поверхности гестационного мешка. По данным одного из исследований, крупные субхорионические гематомы (с площадью поверхности более двух третей окружности плодного яйца) увеличивают частоту спонтанных абортов до 49% [3]. Дальнейшая эволюция субхорионической гематомы может происходить двумя путями: либо она постепенно полностью рассасывается и беременность развивается нормально, либо ее объем увеличивается и постепенно отделяет плодное яйцо от децидуальной оболочки, что приводит к гибели эмбриона.

Считается, что причиной субхорионической гематомы является иммунологический конфликт матери и плода, связанный с активацией иммуномодулирующих механизмов, которые опосредуются прогестероном. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что субхорионическая гематома значительно чаще встречается при беременностях, которые развиваются с использованием медицинских процедур, таких как стимуляция овуляции и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), и обычно часто сопровождаются лютеиновой недостаточностью различной степени. Очень сложно определить истинную частоту спонтанных абортов вследствие субхорионической гематомы, поскольку диагноз может быть поставлен только при помощи УЗИ и во многих случаях устанавливается на той стадии, когда эмбрион уже погиб. В ряде исследований была продемонстрирована зависимость на децидуальном уровне между повышением коагуляции в децидуальных сосудах и отторжением эмбриона с нормальными хромосомами. Этот патогенетический механизм субхорионической гематомы регулируется цитокинами Т-хелперов 1-го типа (Th-1) [4]. Эндотелиальные клетки, в результате активации интерлейкином-1 (ИЛ-1), α -фактором некроза опухоли (ФНО- α) и интерфероном γ (ИФН- γ), высвобождают протромбиназу, которая превращает неактивный протромбин в активный фермент тромбин. Далее тромбин стимулирует синтез ИЛ-8 в эндотелиальных клетках, что способствует привлечению в эту область полиморфноядерных лимфоцитов (ПЯЛ). Лимфоциты разрушают эндотелиальные клетки, активированные ИЛ-1, ФНО- α

и ИФ-γ, что приводит к запуску коагуляции в сосудах децидуальной оболочки. В норме эта коагуляция предотвращается действием ИЛ-4 и -10, которые подавляют активность эндотелиальной протромбиназы, стимулированной цитокинами [5].

Патогенетический механизм развития субхорионической гематомы связан с активностью Th-1, тогда как механизм, защищающий от внутрисосудистой коагуляции и ампутации децидуальных сосудов, регулируется Th-2. В связи с тем что субхорионическое кровотечение, вероятно, обусловлено иммунным васкулитом, мы решили применять в лечении этого состояния дидрогестерон, который, как известно, влияет на иммунные процессы в децидуальной оболочке путем стимуляции иммунных механизмов, регулируемых Th-2. Результаты показали, что в первичной когорте из 125 беременных женщин с диагнозом субхорионической гематомы терапия с применением микронизированного прогестерона 400 мг/сут в целом оказалась эффективной, о чем свидетельствует прерывание в этой группе всего 23 (18,7%) беременностей [6]. Вдохновленные недавними сообщениями об эффективности дидрогестерона [7], мы начали использовать этот препарат на практике вместо микронизированного прогестерона.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности терапии дидрогестероном в профилактике спонтанных абортотворения у пациенток с субхорионическим кровотечением.

Методы

В открытом исследовании участвовали 100 беременных женщин (срок от 7 до 11 нед) с кровотечением и ультразвуковыми признаками субхорионической гематомы, которые получали терапию дидрогестероном в дозе 40 мг/сут внутрь, продолжавшуюся до 16-й недели беременности. В исследование включали женщин, поступивших в клинику в течение 1-летнего периода. Для анализа отбирались только те случаи, в которых эмбрион был жизнеспособным. Возраст женщин составлял от 20 до 39 лет (45% были старше 35 лет), у большинства (64%) беременность была первой, у 11% в анамнезе имелись привычные выкидыши. Следует также отметить, что в 68% случаев беременность наступала в результате процедуры ЭКО. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом госпиталя, все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Женщины с выраженным кровотечением оставались в госпитале в течение нескольких дней. Всем женщинам рекомендовали избегать стрессов и физических нагрузок. Динамическое наблюдение включало проведение УЗИ и интравагинального обследования, которое проводили еженедельно, в случае благоприятной прогностической оценки, а также при наличии показаний, в частности при продолжающемся кровотечении.

Концентрация прогестерона в плазме крови не измерялась по причине значительной вариабельности данного показателя на этой стадии беременности, причем даже в норме, что обуславливает его низкую предсказательную ценность. В предыдущих исследованиях с оценкой плазменных уровней прогестерона значения этого показателя находились в диапазоне от 10 до 25 нг/мл [8].

Результаты

Из 100 беременностей в 93 случаях отмечена благоприятная эволюция с сохранением беременности. Соответственно, частота самопроизвольных выкидышей составила всего 7%, по сравнению с 18,7% в нашем предыдущем исследовании у женщин с субхорионической гематомой, получавших терапию микронизированным прогестероном (рис. 6) [6]. При сравнении этих двух когорт по критерию χ^2 Пирсона различия оказались достоверными ($p=0,002$). Таким образом, частота абортотворения снизилась на 37%, и это при том, что в большинстве случаев на первичном визите выявлялись крупные по размерам гематомы и, соответственно, такие женщины имели неблагоприятный прогноз. Каких-либо клинически значимых осложнений беременности не отмечено (всего в 2 исследованиях у 5 женщин имелась артериальная гипертензия беременных, у 2 женщин – задержка внутриутробного развития). Важно отметить, что все беременности, связанные с ЭКО, завершились успешно.

Во всех случаях с сохранением беременности признаки благоприятной эволюции были вначале получены при УЗИ и заключались в прекращении роста гематомы. Эти положительные изменения отмечены уже на 1-й неделе терапии дидрогестероном.

Патология беременности

Рис. 6. Эволюция беременностей у женщин, получавших дидрогестерон, и результаты предыдущего исследования, в котором беременные получали микронизированный прогестерон [6].

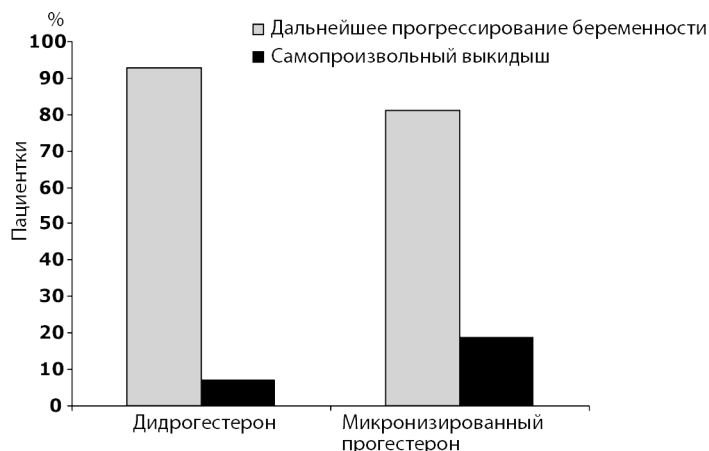


Рис. 7. Первые ультразвуковые сосудистые сигналы в сгустке крови, образовавшемся в результате субхорионического кровотечения.

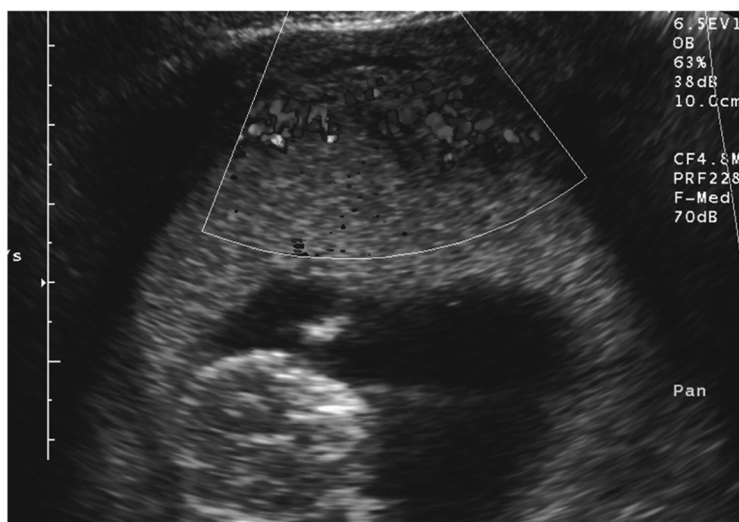
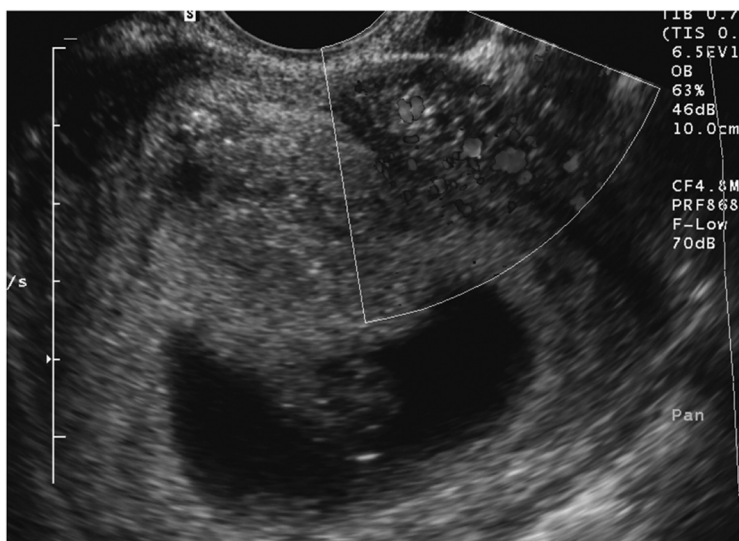


Рис. 8. Сосудистая сеть, содержащая "сосудистые озера".



Клинический симптом – кровотечение, также уменьшался и имел различную длительность. Очевидно, что уменьшение кровотечения оказывает благоприятное действие на эволюцию беременности, поскольку при этом

прекращается отделение плодного яйца от децидуальной оболочки, вызванное механическим действием скопления крови в гематоме.

Мы применяли высокоразрешающее трехмерное УЗИ для тщательно-

го наблюдения за развитием этого состояния, а также для одновременной диагностики и оценки в режиме реального времени благополучия эмбриона. Весьма интересным наблюдением при беременностях с благоприятной эволюцией являлось обнаружение цветного доплеровского сигнала в области гематомы, который, вероятно, отражает восстановление кровотока по сосудам децидуальной оболочки, т.е. ее ревазуляризацию (рис. 7) [9]. Мы считаем, что в основе этого благоприятного изменения лежат два основных механизма, которые контролируются прогестероном: 1) прерывание иммунного процесса, связанного с ампутацией децидуальных сосудов, о чем свидетельствует снижение уровней цитокинов, участвующих в высвобождении протромбиназы (ИЛ-1, ФНО- α , ИФ- γ) и активации ПЯЛ (ИЛ-8), а также повышение уровней цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), которые противодействуют разрушению децидуальных эндотелиальных клеток при участии ПЯЛ, и 2) восстанавливающее действие прогестерона на сосуды, которое вносит вклад в ревазуляризацию пораженных участков. Обращает на себя внимание целый ряд трансформаций, происходящих в течение фазы децидуальной ревазуляризации в области гематомы. После первичного образования кровяного сгустка в сосудах характерная картина сосудистой сети с признаками "сосудистых озер" (рис. 8) сменяется регулярной сосудистой сетью (рис. 9). И, наконец, после того, как хорион воссоединяется с децидуальной оболочкой матки, процесс восстановления полностью завершается.

Обсуждение

Недавно полученные наблюдения, подтверждающие наличие у дидрогестерона иммуномодулирующего действия, послужили причиной того, что мы стали применять этот препарат вместо микронизированного прогестерона при лечении субхорионической гематомы. Дидрогестерон обладает лучшей биодоступностью и является источником образования метаболитов, сохраняющих ретростероидную структуру, в связи с чем при одинаковой эффективности активная доза дидрогестерона практически в 10–20 раз меньше, чем доза натурального прогестерона [10]. Дидрогестерон также имеет преимущества в возможности перорального применения, что очень удобно для пациенток и не приводит к ослаблению прогестагенных эффектов.

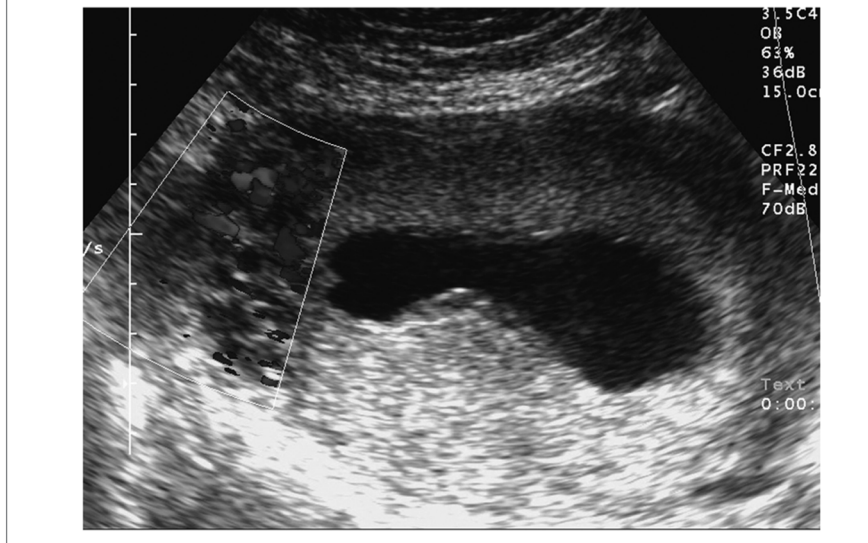
По нашему мнению, в профилактике и лечении субхорионического кровотечения исключительное значение имеет наличие у дидрогестерона иммуномодулирующего действия, приводящего к изменению баланса Th-1 и Th-2, увеличению числа рецепторов прогестерона на периферических и децидуальных лимфоцитах (CD56⁺), а

Патология беременности

также стимуляции синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), что в целом позволяет изменить иммунологическую регуляцию в пользу Th-2 [11]. Основанием для этого является тот факт, что ампутация децидуальных сосудов, приводящая к субхорионическому кровотечению и появлению гематомы, является по сути иммунным механизмом, зависящим от активности Th-1. В то же время механизмы, противодействующие внутрисосудистой коагуляции крови в децидуальных сосудах, регулируются активностью Th-2 типа. Первичным фактором в патогенезе этого состояния является недостаточность секреции прогестерона желтым телом. В недавно проведенном исследовании было установлено, что у женщин с угрожающим абортom имеется недостаточность синтеза прогестерона и низкие уровни PIBF, которые могут устраняться путем назначения дидрогестерона [12].

Таким образом, существует потребность в крупномасштабном исследовании с целью изучения иммунных модификаций при субхорионическом кровотечении, а также установления механизмов потенциальных защитных эффектов дидрогестерона. Такое исследование особенно актуально по той причине, что данное состояние более широко распространено при беременности, которые развиваются с использованием медицинских процедур, и, таким образом, в значительном числе случаев является причиной неуспешной беременности.

Рис. 9. Правильно организованная сосудистая сеть на поздней фазе ревазуляризации.



Литература

1. Saubret EE. Early pregnancy: pre-embryonic and embryonic periods. In: Saubret EE, Nguyen KT, Nolan RL, editors. *A practical guide to ultrasound in obstetrics and gynecology*. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers; 1998; 122–31.
2. Pedersen JF, Mantoni M. Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened abortion: a sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 535–7.
3. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benaceraf BR. Subchorionic hemorrhage in the first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology* 1996; 200: 803–6.
4. Coulam CB. Understanding the immunobiology of pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000; 4: 19–29.
5. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl. 1): 46–59.
6. Pelinescu-Oniciul D, Radulescu-Botica R, Steriu M et al. Terapia cu progesteron microzat a hematomei deciduale. *Infomedica* 1999; 25: 32–5.
7. El Zibdeh MY. Randomized clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, hCG or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 44–8.
8. Aksoy S, Celikkarat H, Sevoz S, Gokmen P. The prognostic value of serum estradiol, progesterone, testosterone and free testosterone levels in detecting early abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 5–8.
9. Pelinescu-Oniciul D, Radulescu-Botica R. Utilizarea didrogesteronului în tratamentul sarcinilor de prim trimestru cu hematoma deciduala. *Congress National al Societatii Romane de Ginecologie Endocrinologica held in Craiova, Romania*; 2003; 17–20.
10. Rozenbaum H. Comment choisir un progestatif? *Reproduction Humaine et Hormones* 2000; 13: 3–16.
11. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 81–95.
12. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortions. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 1–6.

*
—————

Роль молекулярно-генетических исследований в прогнозировании и профилактике тромботических осложнений при беременности

Ш.Г.Шахбазов

Кафедра акушерства и гинекологии №1 Азербайджанского государственного медицинского университета, Баку
(зав. каф. – доцент Л.Р. Керимова, ректор Азербайджанского Медицинского Университета –
акад. А.Т. Амирасланов)

Молекулярная диагностика и раннее выявление различных заболеваний являются актуальными и перспективными направлениями современной медицины и играют важную роль в своевременном планировании и проведении соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. Исследование молекулярно-генетических причин венозных тромбозов обусловлено существующей на сегодняшний день концеп-

цией о многофакторном характере тромбозов, предполагающем наличие несколько эндогенных, генетически обусловленных факторов, которые в отдельности и/или при совместном взаимодействии приводят к развитию болезни [1]. При этом немаловажную роль также играют экзогенные, приобретенные факторы риска, провоцирующие развитие патологических изменений в тромбоцитарно-сосудистом, коагуля-

ционном и фибринолитическом звеньях свертывающей системы крови.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что в различных популяциях существуют разные комбинации генетических факторов, неодинаково влияющих на формирование клинических проявлений болезней. В этой связи особый интерес представляет явление аллельного полиморфизма, которое присуще боль-