

Ю.В. Давыдова, Е.В. Шевчук, А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник

Профилактика репродуктивных потерь у женщин с системной красной волчанкой

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):26-32; doi 10.15574/PP.2016.68.26

Цель — изучить особенности течения беременности и родов у женщин с системной красной волчанкой с учетом проведения прегравидарной подготовки.

Пациенты и методы. В исследование включены 24 беременные с системной красной волчанкой, получившие прегравидарную подготовку (I группа), 28 беременных с этой патологией, беременность у которых наступила спонтанно (II группа), контрольную группу составили 28 беременных без аутоиммунных заболеваний. Группы сопоставимы по возрасту, уровню образования, особенностям питания и проживания в сходных климатических условиях. В прегравидарную подготовку включены микронизированный прогестерон (Утрожестан в суточной дозе 200 мг с 16 по 25-й дни цикла, при выявлении недостаточности II фазы цикла), Тивортин в терапевтической дозировке, препарат, содержащий йод и фолиевую кислоту в суточных дозировках, рекомендуемых ВОЗ для прекоцепционного периода (соответственно, 200 мкг и 400 мкг).

Результаты. Во всех трех группах не было отмечено спонтанного прерывания беременности до 12 недель. В I группе беременных наблюдались достоверно лучшие результаты при сопоставлении частоты осложнений беременности, исходов беременности, нарушений метаболизма. Проведение профилактики эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин, а также продолжение терапии сопровождения L-аргинином в ранние сроки гестации, особенно в группах беременных с высокими титрами анти-Рo-антител, антифосфолипидных антител, наряду с продолженным приемом микронизированного прогестерона (Утрожестан), способствовало снижению частоты возникновения гипертензивных осложнений беременности (гестационной гипертензии, преэклампсии) и рождению детей с задержкой внутриутробного развития или низкой массой тела для срока гестации. Напротив, у женщин II группы, вступивших в беременность спонтанно, не было возможности модифицировать медикаментозную терапию, в том числе беременные получали кортикостероиды в связи с активацией аутоиммунного заболевания, у части женщин с системной красной волчанкой была необходимость усиления терапии кортикостероидами в пульс-режиме, применением второй линии терапии в послеродовом периоде.

Выводы. Ведение беременности у женщин с системной красной волчанкой представляет сложную задачу. Женщинам фертильного возраста с этой патологией настоятельно рекомендуется прекоцепционное консультирование и индивидуальный подход к оценке рисков развития акушерских и соматических осложнений. Такая подготовка может быть обеспечена в клинике, имеющей опыт ведения редких, тяжелых экстрагенитальных заболеваний, в составе мультидисциплинарной команды. В прегравидарной подготовке следует использовать препарат микронизированного прогестерона для вагинального введения (Утрожестан). Тщательное планирование беременности с профильными специалистами, имеющими опыт в ведении таких пациенток, обоснованная прегравидарная подготовка, своевременное выявление факторов риска и профилактика акушерских, соматических и перинатальных осложнений позволяют достичь успеха и минимизировать материнские и перинатальные осложнения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, беременность, мультидисциплинарный подход, Тивортин, микронизированный прогестерон, Утрожестан.

Введение

За последние двадцать лет наблюдается увеличение числа пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с системной красной волчанкой (СКВ). Значительный прогресс в диагностике и лечении СКВ, достигнутый в последнее время, привел к улучшению выживаемости пациенток, а также к увеличению числа беременностей у таких женщин. Изменения в подходах к терапии, прогресс в выявлении роли СКВ, как коморбидного состояния при осложнениях беременности, способствовали снижению числа репродуктивных потерь в этой группе женщин [3, 6].

Беременность для пациенток с аутоиммунными заболеваниями всегда имеет как краткосрочные эффекты, так и долгосрочные последствия: возможно временное улучшение состояния матери (например, при ревматоидном артрите) или обострение (при СКВ) [11, 12].

Тот факт, что беременность оставляет длительный след, стало очевидным после открытия двунаправленного трафика клеток с персистенцией материнских у плода, а плодовых — у матери в течение десятилетий после родов. Длительная персистенция небольшого числа клеток (или ДНК) от генетически отличающегося индивида определяется как микрохимеризм [7, 8, 10, 17].

Неоднородность иммунных дефектов при всех аутоиммунных заболеваниях выражается в различной реакции каждого заболевания в контексте беременности. Так, аутоиммунные заболевания рассматриваются как неадекватная иммунная реакция на аутоантигены из-за

дефектов в T- или B-регуляции. T-клетки и B-клетки распознают собственные и инородные пептиды, представленные на клеточной поверхности, с помощью главного комплекса гистосовместимости молекулы, называемого «антигены лейкоцитов человека» (HLA). Аутоиммунная реакция может произойти в генетически предрасположенном организме, когда собственный антиген становится случайно мишенью T- или B-клетки, а экологические или другие факторы вызывают нарушения ауто-толерантности [5, 13, 15].

Так, популяционное исследование, проведенное в Канаде у 1334 женщин с СКВ с помощью административных баз данных провинции Квебек, позволило заключить, что у женщин с СКВ было меньше живорожденных детей, чем в популяции в целом. За 9-летний период произошло 559 родов живым ребенком у больных СКВ по сравнению с 708, что можно было бы ожидать в общей популяции (стандартизованное отношение частоты 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,86) [1, 4, 9, 14].

В США у пациенток с СКВ ежегодно насчитывается 4500 беременностей, при этом частота кесаревых сечений достигает 30%, преждевременных родов — 33%, преэклампсии — 20%. У период 1960–1965 гг. средняя частота репродуктивных потерь составила 43%, а в период 2000–2003 гг. — 17%. Частота эмбриональных потерь может быть связана с коморбидностью, активностью СКВ до наступления беременности. Средняя скорость потери плода составила 43%, по сравнению с 2000 г. — в 17% к 2003 г. [1].

Таблица 1

**Эффекты прогестерона
на клетки человеческого организма**

Вид клетки		Обнаруженные эффекты	iPP	mPP
Гранулоциты	Тучные клетки	↑ инфильтрации матки	+	
NK клетки		↑ апоптоза (iPP)	+	
		↓ IFN-γ (iPP)		
		↓ цитотоксичности (непрямое воздействие: через HLA-G, P1BF)		
Макрофаги		↓ оксида азота	+	
		↓ TNF-α		
		↓ FcγRэкспрессии (MPA)		
		↓ высвобождения микрочастиц		
Т-клетки	CD4+	↑ IL-4		+
		↑ T-регулируемая дифференциация		
		↓ IFN-γ		
		↓ пролиферации		
		↓ T-зависимый ответ антител (iPP)		
		↓ Th17 дифференциации		
	↓ IL-6 рецептора			
CD8+	↓ IFN-γ (MPA)		+	
	↓ цитотоксичности (MPA)			

Тем не менее, все больше доказательств существует в пользу того, что риск репродуктивных потерь выше у женщин с гипертензивными нарушениями до беременности, активной СКВ, лопус-нефритом, гипокплементемией, повышенными уровнями анти-ДНК-антител, антифосфолипидных антител (АФЛА), тромбоцитопенией [10].

Авторы популяционного исследования в Новом Южном Уэльсе (Австралия), в котором проанализированы перинатальные исходы 675 женщин с СКВ и результаты 1058 родов, показали, что женщины, у которых при первой беременности была смерть плода в перинатальном периоде, родили живых детей при последующих беременностях. Однако на сегодня существуют противоречивые данные о том, что паритет может повысить риск СКВ [4, 13, 14].

Опыт отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии синергичен данным зарубежных публикаций последних лет и свидетельствует о том, что пациентки с СКВ в большинстве ограничиваются одним ребенком, а риск акушерских осложнений у таких пациентов остается высоким.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным заболеванием с наличием АФЛА, образующихся против собственных тканей человека, и единственной доказанной формой тромбофилии, связанной с неблагоприятными исходами беременности. При АФС от 5% до 15% женщин с повторными выкидышами имеют клинически значимые антифосфолипидные титры антител по сравнению с 2% до 5% в общей группе акушерских пациенток. У женщин с повторными потерями беременности повышенный уровень АФЛА обнаруживается в диапазоне 8–42% [3, 4, 5, 6, 9, 12].

Половой диморфизм иммунной системы человека очевиден в женском преобладании некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе и СКВ. Эпидемиологические и экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что половые стероиды являются важными модуляторами генетического риска, при этом роль прогестерона как иммуномодулятора при аутоиммунных заболеваниях изучена недостаточно. При низких уровнях прогестерона может быть усилен эффект интерферона-альфа (IFN-α) в патогенезе СКВ, а экзогенные прогестины могут иметь противоположный эффект. При уровнях прогестерона, необходимых для поддержания беременности, прогестерон может подавлять активность заболевания при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе путем ингибирования Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Th17, а также индукции противовоспалительных молекул. Необходимо отметить, что иммуномодулирующее действие прогестерона значительно отличается от эффектов эстрогенов и андрогенов, при этом молекулярно-генетические исследования механизмов влияния прогестерона на риски аутоиммунных заболеваний, возникновение или смягчение иммуноопосредованной травмы требует дополнительных исследований [3, 5, 7, 8].

Доказано, что прогестерон необходим для созревания ооцитов, дифференциации эндометрия, имплантации эмбриона, роста плаценты, расслабленности миометрия во время развития плода и дифференцировки тканей молочной железы, а также вносит свой вклад в некоторые изменения в материнскую физиологию и метаболизм во время нормальной беременности. В последнее время обнаружено, что прогестерон воздействует на центральную нервную систему и регулирует репродуктивное поведение, а также репаративный ответ при травме центральной нервной системы [15, 16].

Данные о воздействии прогестерона на клетки человека представлены в таблице 1. (vPP — внутриклеточны-

ерецепторы к прогестерону, mPP — мембранные рецепторы к прогестерону).

Итак, учитывая спектр воздействия прогестерона на иммунокомпетентные клетки, становится понятным целесообразность коррекции недостаточности лютеиновой фазы, так как необходимо избежать снижения уровня прогестерона и способствовать активации рецепторов к прогестерону в самом начале беременности, особенно у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Успешное завершение беременности связано у них с выраженными и обратимыми изменениями иммунной системы, при этом необходимо принять во внимание, что плод не является иммунологически инертным, а мать не находится в постоянной иммуносупрессии. То есть имеет место состояние иммуномодуляции: интенсивное на границе раздела материнского и плодового организмов, а также более тонкое системообразующее у матери. Многие из этих изменений индуцируются прогестероном, уровень которого значительно (в 5–10 раз) повышается при беременности и впоследствии нормализуется в послеродовом периоде [5, 8, 11, 12, 14].

В слизистой оболочке матки, где происходит вторжение трофобласта, наблюдается заметное подавление цитотоксичности, инфильтрация специализированных маточных NK клеток, блокада трансфера антигенов плода к материнским лимфатическим узлам, а также накопление плодово-специфичных регуляторных Т-клеток [5, 6, 9, 11, 12, 14]. Некоторые из этих эффектов связаны с индукцией прогестероном на материнском интерфейсе плода растворимых иммуномодулирующих молекул (прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и гликоделина А).

Следует особо подчеркнуть, что кровотоки матери и плода не соприкасаются, но сохраняются отдельно от высоко специализированного интерфейса, который позволяет проводить только селективный обмен циркулирующими молекулами, а в некоторых случаях — клетками [6, 7, 8, 9, 14].

Рассмотрим особенности иммунных реакций и возможные опосредованные ими осложнения беременности у женщин с СКВ (табл. 2).

Поэтому у женщин с аутоиммунными заболеваниями, особенно с СКВ, представляется вполне обоснованным

Таблица 2

Особенности иммунных реакций и осложнения беременности у женщин с системной красной волчанкой

Иммунный и гормональный ответ	Физиологическая беременность	СКВ при беременности	Опосредованное осложнение беременности
Th17: IL-17	Высокая концентрация	Сверх высокая	Преэклампсия и потеря плода
Прогестерон	Высокий уровень во втором и третьем триместре	Низкий уровень во втором и третьем триместрах	Изменение функции плаценты и потеря плода
IL-6	Низкий уровень в первом триместре, высокий – в третьем триместре	Низкий уровень во всех триместрах	Изменение иммунной регуляции с Т-клеток на В-клетки
IL-10	Низкий уровень в первом триместре, высокий – в третьем триместре	Высокий уровень в прекоцепционном периоде	Продолжение стимуляции В-клеток
Т-регулируемые клетки	Высокий уровень	Низкое число и измененная функция	Активность СКВ
Хемокины CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL10/IP-10	Низкий уровень	Высокая концентрация в сыворотке крови	Увеличение частоты акушерских осложнений и вспышек СКВ
Фиколин-3	Низкий	Повышен	Гемолиз
IFN-α	Низкий	Повышен	Повышен риск преэклампсии
C4d	Низкий	Повышен	Низкая масса плаценты и малый вес плода
Пролактин	Низкий	Повышен	Активность СКВ

многопрофильный подход к прегравидарной подготовке, акушерскому, кардиальному и, при необходимости, неврологическому, нефрологическому мониторингу.

В прегравидарном периоде необходимо проводить обследование женщины с СКВ на недостаточность I/II или II фазы цикла, а в схему прегравидарной подготовки целесообразно включать микронизированный прогестерон в вагинальной форме (МПВФ), а при подтвержденном снижении концентрации прогестерона в крови беременной с СКВ, – продолжать комплексный подход, направленный на пролонгирование беременности, с включением МПВФ.

Цель работы – изучить особенности течения беременности и родов у женщин с СКВ с учетом проведения прегравидарной подготовки.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 24 беременные с СКВ, получившие прегравидарную подготовку (I группа),

28 беременных с СКВ, беременность у которых наступила спонтанно (II группа), контрольную группу составили 28 беременных без аутоиммунных заболеваний.

Группы сопоставимы по возрасту, уровню образования, особенностям питания и проживания в сходных климатических условиях.

Исследование одобрено комитетом по биоэтике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Все пациентки дали согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ устанавливался при нахождении 4 из 11 критериев классификации Американской коллегии ревматологов [14]. В исследование не вошли беременные с активным заболеванием или с ремиссией СКВ менее 6 месяцев. АФС выставлялся по критериям Саппоро. Активность СКВ определялась в соответствии с Индексом активности заболевания СКВ (SLE Disease Activity Index (SLEDAI).

В прегравидарную подготовку включены микронизированный прогестерон (Утрожестан® в суточной дозе

Таблица 3

Частота осложнений беременности или метаболизма у женщин с системной красной волчанкой, абс./%

Осложнение беременности или метаболизма, неблагоприятный исход беременности	I группа (n=24)	II группа (n=28)	Контрольная группа (n=28)	P, группы I и II
Роды в сроке до 37 нед. беременности	5/20,8	12/42,8	1/3,6	<0,001
Задержка внутриутробного роста плода	4/16,7	9/32,1	–	<0,001
Гипертензия после 20 нед. беременности	3/12,5	11/39,2	2/7,1	<0,001
Гипертензия до 20 нед. беременности	2/8,3	8/28,6	–	<0,001
Гипотиреоз	–	4/14,3	–	
Новорожденный с оценкой <7 баллов по Апгар, 1 мин.	7/29,2	14/50,0	2/7,1	<0,05
Абдоминальное родоразрешение	5/20,8	11/39,3	3/10,7	<0,05
Вспышки СКВ во время гестации	1/4,2	6/21,4	–	<0,001

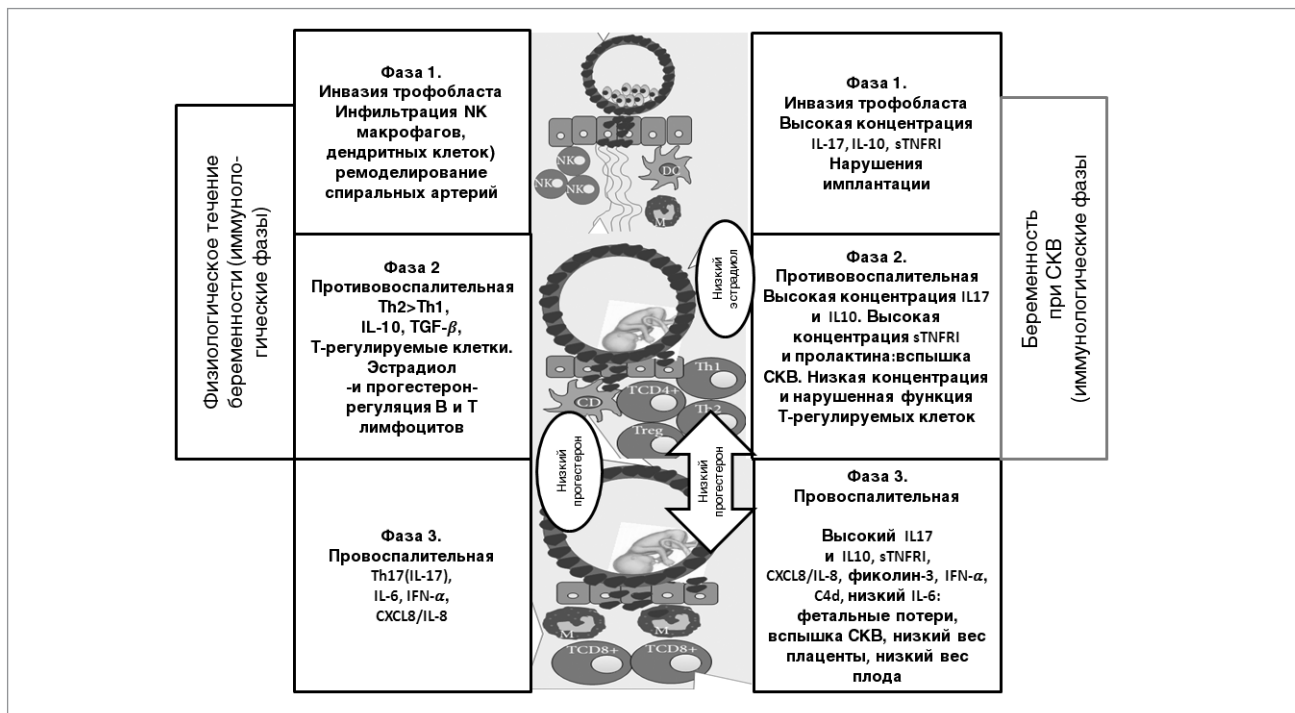


Рис. Изменения иммунологических реакций при беременности на фоне системной красной волчанки

200 мг с 16 по 25-й дни цикла, при выявлении недостаточности II фазы цикла), Тивортин в терапевтической дозировке, препарат, содержащий йод и фолиевую кислоту в суточных дозировках, рекомендуемых ВОЗ для прекоцепционного периода (соответственно, 200 мкг и 400 мкг).

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех трех группах не наблюдалось спонтанного прерывания беременности до 12 недель.

В таблице 3 представлены данные о частоте осложнений беременности в обследуемых группах.

Как видно из представленных данных, в I группе беременных отмечают достоверно лучшие результаты при сопоставлении частоты осложнений беременности, исходов беременности, нарушений метаболизма. Этому есть несколько объяснений. Взвешенный подход женщин с тяжелой аутоиммунной патологией к планированию беременности, полученное прекоцепционное консультирование с рекомендациями наступления беременности в период 6 месяцев без обострений, подсчет индивидуальных рисков, модификация медикаментозной терапии — все это способствовало гармонизации их психологического состояния, улучшению качества жизни, а также благоприятно сказывалось на течении первого триместра беременности.

Кроме того, женщины I группы, обратившиеся за прекоцепционным консультированием и получившие прегравидарную подготовку в отделении, специализирующемся на ведении беременных с редкими, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, находились под тщательным контролем и получали обследование в соответствии с международными рекомендациями ведения СКВ при беременности, что позволило предвосхитить клинические проявления угрозы прерывания беременности и преждевременных родов своевременным назначением микронизированного прогестерона в первой половине гестации на основании лабораторных критериев, ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности и преждевременных родов.

Кроме того, проведение профилактики эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин®, а также продолжение терапии сопровождения L-аргинином в ранние сроки гестации, особенно в группах беременных с высокими титрами анти-Ro-антител, АФЛА, наряду с продолженным приемом микронизированного прогестерона (Утрожестан), как патогенетически обоснованного препарата, обладающего иммуномодулирующим действием у женщин с нарушением иммунной толерантности и наличием аутоиммунного заболевания, способствовало снижению частоты возникновения гипертензивных осложнений беременности (гестационной гипертензии, преэклампсии) и рождению детей с задержкой внутриутробного развития или низкой массой тела для срока гестации.

Все это способствовало снижению частоты вынужденного досрочного родоразрешения, а поэтому — и абдоминального родоразрешения, рождения недоношенных детей, что значительно улучшало перинатальные исходы у женщин с высоким риском тяжелых акушерских, соматических и перинатальных осложнений.

Напротив, у женщин II группы, вступивших в беременность спонтанно, не было возможности модифицировать медикаментозную терапию, в том числе они получали кортикостероиды в связи с активацией аутоиммунного заболевания, у части женщин была необходимость усиления терапии СКВ кортикостероидами в пульс-режиме, применением второй линии терапии в послеродовом периоде. Все это объясняет высокую частоту акушерских, перинатальных, соматических и метаболических нарушений в этой когорте беременных.

Выводы

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза нарушений гомеостаза при аутоиммунных заболеваниях, полученных за последние двадцать лет, ведение беременности у женщин с СКВ представляет сложную задачу в связи с высоким риском развития

у них тяжелых акушерских, перинатальных, соматических и метаболических нарушений, а также с определенным риском изменения характера течения заболевания в раннем послеродовом периоде и последующие годы.

В связи с этим женщинам с СКВ фертильного возраста настоятельно рекомендуется прекоцепционное консультирование и индивидуальный подход к оценке рисков развития акушерских и соматических осложнений. Такое консультирование может быть обеспечено в клинике, которая **имеет опыт ведения редких, тяжелых экстрагенитальных заболеваний, в составе мультидисциплинарной команды: акушера-гинеколога, специализирующегося на ведении беременности высокого риска, терапевта, специализирующегося на ведении экстрагенитальной патологии на фоне беременности, при необходимости с включением в команду невропатолога, нефролога, ревматолога.** Неудачный исход беременности может не только снизить шансы реализации последующей беременности или отсрочить повторную беременность, но и ухудшить соматическое состояние и активность СКВ, что, в свою очередь, может сделать невозможными репродуктивные планы.

В прегравидарной подготовке следует использовать оригинальный препарат микронизированного прогестерона (Утрожестан®), имеющий доказательную базу, подтвержденную многолетним опытом применения в клинической практике. Как известно, безопасность применения сохраняющей терапии в первом триместре беременности является чрезвычайно важным фактором на этапе принятия решения о назначении того или иного лекарственного средства, особенно в клиниках вспомо-

гательных репродуктивных технологий и отделениях, где оказывают помощь беременным высокого перинатального риска, так как именно в период до 10–12 нед. происходит формирование органов и систем будущего ребенка.

Данные о безопасности применения Утрожестана® в первом триместре беременности, полученные в результате проведенного многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PROMISE, опубликованные в 2015 г. [2], убедительно доказали, что применение препарата интравагинально в дозе 800 мг/сут. (на высоте терапевтического окна) не увеличивает риска плодовых мальформаций по сравнению с плацебо.

Этиопатогенетическим обоснованием применения биоидентичного прогестерона является его иммуномодулирующая активность, а также участие в сложных механизмах аутоиммунных реакций и нарушений иммунной толерантности. В комплекс прегравидарной подготовки целесообразно включать препарат для профилактики эндотелиальной дисфункции, особенно у женщин с СКВ и вторичным АФС, повышенным уровнем анти-Ro-антител и АФЛА.

Необходимо подчеркнуть, что в группе женщин с таким тяжелым аутоиммунным заболеванием, как СКВ, только тщательное планирование беременности с профильными специалистами, имеющими опыт в ведении таких пациенток, обоснованная прегравидарная подготовка, своевременное выявление факторов риска и профилактика акушерских, соматических и перинатальных осложнений позволят достичь успеха и минимизировать материнские и перинатальные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. A national study of the complications of lupus in pregnancy / M.E. Clowse, M. Jamison, E. Myers, A.H. James // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 199 (2). — P. 127.
2. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / A. Coomarasamy [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — P. 2141–2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.
3. Antiphospholipid syndrome: practice bulletin No. 118; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics // Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 117. — P. 192–199.
4. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review / I. Koniari, S.N. Siminelakis, N.G. Baikoussis [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. — 2010. — Vol. 5. — P. 101.
5. Baker M.E. Origin and diversification of steroids: co-evolution of enzymes and nuclear receptors / M.E. Baker // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 334. — P. 14–20.
6. Comparison between steroid binding to membrane progesterone receptor alpha(mPRalpha) and to nuclear progesterone receptor: Correlation with physicochemical properties assessed by comparative molecular field analysis and identification of mPRalpha-specific agonists / J. Kelder, R. Azevedo, Y. Pang [et al.] // Steroids. — 2010. — Vol. 75. — P. 314–322.
7. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil Steril. — 2012. — Vol. 98. — P. 1103–1111.
8. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy / M.A. Saavedra, C. Cruz-Reyes, O. Vera-Lastra [et al.] // Clinical. rheumatology. — 2012. — Vol. 31 (5). — P. 813–819.
9. Lateef A. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus / A. Lateef, M. Petri // Nat. Rev. Rheumatol. — 2012. — Vol. 8 (12). — P. 710–718.
10. McNamee K. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update / K. McNamee, F. Dawood, R. Farquharson // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 24. — P. 229–234.
11. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. / Y.M. Lo [et al.] // Clin Chem. — 2000. — Vol. 46 (9). — P. 1301–1309.
12. Sex hormones and autoimmunity / D.A. Gonzalez, B.B. Diaz, M.R. Perez [et al.] // Immunol. Lett. — 2010. — Vol. 133. — P. 6–13.
13. Sex steroids in autoimmune diseases / A. Martocchia, M. Stefanelli, S. Cola, P. Falaschi // Curr. Top Med. Chem. — 2011. — Vol. 11. — P. 1668–1683.
14. The effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / M.E. Clowse, E. Chakravarty, K.H. Costenbader [et al.] — Arthritis Care Res (Hoboken), 2012.
15. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: A systematic review and indirect comparison metaanalysis / A. Conde—Agudelo, R. Romero, K. Nicolaidis [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 208. — P. 42.
16. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix / Z. Alfirevic, J. Owen, E. Carreras Moratonas [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 41. — P. 146–151.
17. Weckerle C.E. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies / C.E. Weckerle, T.B. Niewold // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2011. — Vol. 40. — P. 42–49.

Утрожестан®

натуральный прогестерон,
№1 в мире*

- ☾ Препарат выбора** для успешной имплантации и сохранения беременности на всём её протяжении¹⁻⁸
- ☾ 30 лет применения в клинической практике
- ☾ Подтвержденная безопасность применения на ранних и поздних сроках беременности в отношении неонатальных исходов (уровень доказательности I)⁹⁻¹⁰



УТРОЖЕСТАН®. Форма выпуска та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перестановки пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригинальный микронизированный прогестерон
Один прогестерон
на всю беременность

*Global IMS data, Q1 2016. **Для женщин группы риска.

1. Utrogestan® CCDS Monograph. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан® PC UA/2651/01/01 и UA/2651/01/02 от 23.09.2013. 3. Fatemi 2007. 4. Palagianio A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210. 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. №CD 003511. 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011. 7. Профілактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82. 9. Coomarasamy A et al. N Eng J Med 2015; 373:2142-2148. 10. Norman et al. Lancet 2016. Published Online February 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).

Профілактика репродуктивних втрат у жінок із системним червоним вовчаком**Ю.В. Давидова, О.В. Шевчук, О.Ю. Лиманська, А.А. Огородник**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета — вивчити особливості перебігу вагітності і пологів у жінок із системним червоним вовчаком з урахуванням проведення прегравідарної підготовки.**Пацієнти та методи.** У дослідження увійшли 24 вагітні із системним червоним вовчаком, які отримали прегравідарну підготовку (I група), 28 вагітних із цією патологією, вагітність у яких наступила спонтанно (II група), контрольну групу становили 28 вагітних без аутоімунних захворювань. Групи порівнювані за віком, рівнем освіти, особливостями харчування і проживання в подібних кліматичних умовах. У прегравідарну підготовку включені мікронізований утрожестан (у добовій дозі 200 мг з 16 по 25-й день циклу, при виявленні недостатності II фази циклу), Тівортін у профілактичній дозі, препарат, що містить йод і фолієву кислоту в добових дозах, рекомендованих ВООЗ для прекоцепційного періоду (відповідно 200 мкг і 400 мкг).**Результати.** У всіх трьох групах не було відмічено спонтанного переривання вагітності до 12 тижнів. У I групі вагітних спостерігалися достовірно кращі результати при зіставленні частоти ускладнень вагітності, наслідків вагітності, порушень метаболізму. Проведення профілактики ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін, а також продовження терапії супроводу L-аргініном у ранні терміни гестації, особливо в групах вагітних із високими титрами анти-Ro-антитіл, антифосфоліпідних антитіл, поряд із продовженням прийомом мікронізованого прогестерону (Утрожестан), сприяло зниженню частоти виникнення гіпертензивних ускладнень вагітності (гестаційної гіпертензії, преєклампсії) та народження дітей із затримками внутрішньоутробного розвитку або низькою масою тіла для терміну гестації. Навпаки, у жінок II групи, в яких вагітність наступила спонтанно, не було можливості модифікувати медикаментозну терапію, у тому числі вагітні отримували кортикостероїди у зв'язку з активацією аутоімунного захворювання, у частини жінок із системним червоним вовчаком була необхідність посилення терапії кортикостероїдами у пульс-режимі, застосуванням другої лінії терапії в післяпологовому періоді.**Висновки.** Ведення вагітності у жінок, хворих на системний червоний вовчак, є складним завданням. Жінкам фертильного віку з цією патологією рекомендується проведення прекоцепційного консультування та індивідуальний підхід до оцінки ризиків розвитку акушерських і соматичних ускладнень. Така підготовка може бути забезпечена в клініці, яка має досвід ведення рідкісних, тяжких екстрагенітальних захворювань, у складі мультидисциплінарної команди. У прегравідарній підготовці слід використовувати препарат мікронізованого прогестерону для вагінального введення (Утрожестан). Ретельне планування вагітності з профільними фахівцями, які мають досвід у веденні таких пацієнток, обґрунтована прегравідарна підготовка, своєчасне виявлення факторів ризику і профілактика акушерських, соматичних та перинатальних ускладнень дають змогу досягти успіху і мінімізувати материнські й перинатальні ускладнення.**Ключові слова:** системний червоний вовчак, вагітність, мультидисциплінарний підхід, Тівортін, мікронізований прогестерон, Утрожестан.**Prevention of reproductive losses in women with systemic lupus erythematosus****I. Davydova, E. Shevchuk, A. Limanskaya, A. Ogorodnyk**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Purpose — to explore the peculiarities of pregnancy and childbirth in women with systemic lupus erythematosus in view of pregravid preparation.**Patients and methods.** The study included three groups. I group — 24 pregnant women with systemic lupus erythematosus who received pregravid preparation, group II of 28 pregnant women with systemic lupus erythematosus, have spontaneously pregnancy, III — control group 28 pregnant women without autoimmune diseases. Groups comparable in age, education, eating habits and living in similar climatic conditions. In pregravid preparations include micronized progesterone (utrozhestan in a daily dose of 200 mg of 16 to 25 days of the cycle) when detecting failure II cycle phase — Tivortin in therapeutic dosage, drug containing iodine and folic acid at daily dosages recommended by WHO for preconception period (respectively, 200 mg and 400 mg).**Results.** In all three groups there were no spontaneous termination of pregnancy up to 12 weeks. In the first group shows significantly better results when comparing the frequency of pregnancy complications, pregnancy outcomes, metabolic disorders. Conduct prevention of endothelial dysfunction drug Tivortin and continued therapy support L-arginine in the early stages of gestation, in groups of pregnant women with high titers of anti-Ro antibodies, antiphospholipid antibodies, along with prolonged intake of micronized progesterone (utrozhestan), helped to reduce the incidence of hypertensive complications of pregnancy (gestational hypertension, pre-eclampsia) and the birth of children with IUGR or low birth weight for gestational age. Group II women were not able to modify the drug therapy. Pregnant women in this group were receiving corticosteroids due to activation of an autoimmune disease. In some women was the need to enhance the treatment of SLE with corticosteroids in pulse mode using a 2-line therapy in the postpartum period.**Conclusions.** Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus is a complex task. Women of childbearing age with systemic lupus erythematosus is strongly recommended that preconception counseling and individual approach to the assessment of the risks of obstetric and somatic complications. Multidisciplinary team should be experience of rare, severe extragenital diseases.

Pregravid preparation should be used for the preparation of micronized progesterone vaginal administration (utrozhestan). Careful planning pregnancy with specialized experts with experience in the management of these patients, a reasonable pregravid preparation, timely detection of risk factors and prevention of obstetric, somatic and perinatal complications, can achieve success and minimize the maternal and perinatal complications.

Key words: systemic lupus erythematosus, a pregnancy, a multidisciplinary approach, Tivortin, micronized progesterone, Utrozhestan.**Сведения об авторах:****Давидова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Шевчук Е.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Огородник Артем Александрович** — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 26.11.2016 г.