

Современные аспекты репродуктивного здоровья женщины:

26-28 сентября в г. Киеве прошла научно-практическая конференция с международным участием «Безопасное материнство: на пути реформ и инноваций». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная академия медицинских наук Украины, Национальный проект «Новая жизнь: новое качество охраны материнства и детства», а также Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. В рамках этого мероприятия генеральный спонсор конференции компания Besins Healthcare провела симпозиум, посвященный последним европейским, украинским и российским тенденциям в ведении женщин с угрозой прерывания беременности на ранних и поздних сроках, а также подходам в тактике и терапии масталгии и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В форуме приняли участие ведущие специалисты Украины и России.



Открыл симпозиум член-корреспондент НАН Украины, главный акушер-гинеколог МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский. Во вступительном слове

профессор В.В. Каминский особое значение придал актуальности проблемы преждевременных родов (ПР) в нашей стране, модератором дискуссии выступил руководитель отдела патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.



Член-корреспондент НАН и НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников, выступив с докладом «Влияние пренатальных эндокринных факторов на репродуктивную функцию женщины и состояние плода», остановился на вопросах безопасности применения лекарственных средств во время беременности.

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины Татьяна Феофановна Татарчук представила доклад «Масталгия. Тактика лечения с позиции гинеколога-эндокринолога».



О современных подходах ведения ПР и терапии короткой шейки матки как предиктора ПР рассказал заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Днепрпетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов.

Главный научный сотрудник акушерского отделения экстрагенитальной патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Юлия Владимировна Давыдова представила доклад «Стратификация рисков преждевременных родов: от теории к практике».



Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Эндокринологического научного центра РАМН Ирина Адольфовна Иловайская рассказала о подходах к диагностике и лечению СПКЯ.

В этом номере вниманию читателей предлагаются доклады профессора Н.И. Тапильской и профессора О.А. Пустотиной.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской медицинской педиатрической академии Наталья Игоревна Тапильская рассказала о российских и европейских стандартах профилактики ПР.

— Все мы понимаем, что выхаживание недоношенного ребенка является крайне обременительным для бюджета любого уровня. В Российской Федерации ежегодно 16 тыс. детей рождаются глубоко недоношенными. На выхаживание и реабилитацию одного такого ребенка расходуется около 500 тыс. рублей. Кроме того, дополнительных расходов требует проведение прекоцепционной подготовки беременных, имевших в анамнезе ПР — основной фактор риска, влияющий на возможность наступления последующих ПР. В связи с этим МЗ России на основе уже существующих клинических протоколов, а также новой

доказательной базы издало приказ, регулирующий медикаментозную терапию ПР, определяющий факторы развития ПР и алгоритм определения риска ПР.

Согласно этому приказу первичное определение риска ПР должно проводиться по клиническим данным. Ультразвуковое определение длины шейки матки и определение фибронектина плода позволяют прогнозировать ПР при отсутствии родовой деятельности. Особое внимание акцентируется на использовании тест-полоски фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в цервикальном секрете (Actim Partus), которая позволяет прогнозировать ПР за 7-10 дней до их начала. Все беременные, имеющие положительные результаты теста Actim Partus, должны быть госпитализированы в перинатальные центры.

Составителями приказа были учтены результаты многочисленных исследований, посвященных вопросам безопасности и эффективности лечения ПР.

Основу доказательной базы составляет Кокрановский метаанализ, в котором изучалась эффективность медикаментозной терапии угрозы ПР. Согласно его данным (Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered in risk of preterm birth, 2009, Dodd J.M.) в группе беременных, принимавших прогестерон, отмечалось:

- достоверное снижение частоты ПР у женщин с ПР в анамнезе и истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН);
- достоверное снижение перинатальной и неонатальной смертности с ПР;
- достоверное снижение риска развития детского церебрального паралича (ДЦП) и аномалий слуха у новорожденных, что объясняется его нейротропным эффектом;
- снижение частоты рождения детей с низкой массой тела от пациенток, леченных прогестероном;
- снижение частоты общих нарушений и психомоторного развития у детей;
- результаты первых исследований свидетельствуют об уменьшении количества случаев кровоизлияний в желудочки мозга, являющихся основой развития ДЦП;
- применение микроинформированного прогестерона в сроке 24-34 нед гестации у пациенток с риском ПР снижает вероятность их наступления в 9 раз;
- снижение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся от пациенток с диагнозом ИЦН.

Эти результаты в полной мере подтверждают токолитическое действие прогестерона, которое обусловлено блокированием F2α и α-адренергической стимуляцией, усилением β-адренергических влияний, снижением концентрации рецепторов окситоцина, снижением синтеза простагландина F2α, подавлением синтеза ИЛ-8 эпителиальными клетками нижних отделов половых путей.

Erny R. et al. (1986), Noblet G. et al. (1991), da Fonseca et al. (2007) изучали вопросы безопасности прогестерона. Результаты их исследований дают основания утверждать, что микроинформированный прогестерон не обладает токсическим и тератогенным действием и безопасен для плода.

В то же время данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что применение β-адреномиметиков не уменьшает количество родов в течение 7 дней и не снижает перинатальную смертность. Восемь других исследований не продемонстрировали влияние β-адреномиметиков на частоту развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Неэффективными в лечении ПР также оказались сульфат магния, блокаторы рецепторов окситоцина, нифедипин и наложение швов на шейку матки. Метаанализ шести исследований (1695 пациенток) показал, что применение блокаторов окситоциновых рецепторов не снижает частоту ПР и не улучшает неонатальные исходы.

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным в мире, выяснилось, что прогестерон обладает эффектами, которые необходимы для физиологической поддержки беременности, а именно:

- противотревожный;
 - ингибирование синтезпровоспалительных цитокинов.
- В нашей клинике проведено открытое проспективное исследование среди беременных с выраженной реакцией на хронический стресс. В исследовании приняли участие 39 военнослужащих и женщин, находящихся в местах лишения свободы, в возрасте от 20 до 40 лет в первом триместре беременности. Основная группа составила 20 пациенток, группа контроля — 19.



У всех исследуемых отмечалась выраженная реакция на стресс по данным клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний на хронический стресс, а также отмечалось отсутствие полиморфизма генов TNFα, IL-6 и IL-10.

Терапия угрозы прерывания беременности проводилась микроинформированным прогестероном (Утрожестаном). Уровни про- и противовоспалительных цитокинов исследовались до и после лечения. Результаты исследования в основной группе показали достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов и повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Количество повторных госпитализаций во втором триместре беременности у пациенток, получавших микроинформированный прогестерон, существенно отличалось от группы контроля — 1 случай против 14. Количество прерываний беременностей составило 1 случай против 3.

Таким образом, данное исследование дает основание говорить о положительном влиянии микроинформированного прогестерона (Утрожестана) на сохранение беременности у женщин с угрозой аборта, спровоцированной хроническим стрессом. Стресс, как известно, является одним из ведущих факторов риска угрозы прерывания беременности как на ранних, так и на поздних сроках.

В заключение следует напомнить о важных принципах назначения прогестерона в акушерско-гинекологической практике.

• Недопустимость полипрагмазии. По данным литературы и согласно мнению известных экспертов (В.Е. Радзинский) назначение нескольких прогестеронов или их комбинации с синтетическими гестагенами недопустимо и не оправдано.

• Соблюдение принципов преемственности между стационаром, врачом-репродуктологом и женской консультацией. Выписка из стационара не должна сопровождаться прерыванием терапии Утрожестаном, так как это часто приводит к повторной госпитализации с симптомами угрожающего аборта или ПР. Поэтому пациенткам группы риска по угрожающим ПР (особенно пациенткам, получившим беременность в программах ВРТ) Утрожестан в дозе 200 мг 2 раза в сутки должен быть рекомендован в непрерывном режиме до 34-36 нед беременности. Пациенткам с диагнозом ИЦН Утрожестан должен быть рекомендован в непрерывном режиме несмотря на наложение шва на шейку матки или ношение разгрузочного пессария.

На сегодняшний день в Москве рабочей группой под руководством В.Е. Радзинского создаются новые протоколы по профилактике ПР, согласно которым рекомендуется интравагинальное введение микроинформированного прогестерона до 34-36 нед.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Ольга Анатольевна Пустотина подняла в своей презентации вопрос: «Есть ли альтернатива β-адреномиметикам?» и представила все аргументы, опираясь на данные международных обзоров и собственных исследований, представила альтернативные β-адреномиметикам препараты для лечения ПР.



— Каждый десятый ребенок в мире рождается преждевременно. Недоношенный ребенок — это 70% случаев ранней неонатальной смертности и 50% случаев ранней неонатальной заболеваемости. Для лечения ПР в нашей стране традиционно используют β-адреномиметики. И до последнего времени это были практически единственные токолитики, рекомендуемые в отечественных руководствах. На сегодняшний день они действительно являются самыми эффективными для лечения угрожающих преждевременных родов. Однако огромное количество серьезных побочных эффектов этого препарата, которые проявляются не только у матери, но и у плода и новорожденного, вызывает серьезную обеспокоенность врачей.

Поэтому мировое медицинское сообщество рекомендует значительно сократить применение β-адреномиметиков у беременных по причине выраженности побочных эффектов и использовать их только при начавшихся ПР с целью краткосрочной пролонгации беременности, за время которой женщине проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома и при необходимости транспортировка в специализированное учреждение.

Есть ли альтернатива этим препаратам и можно ли снизить частоту ПР, так как лечение — это лишь незначительная

данные международных исследований

продолжения беременности и не всегда, к сожалению, успешна. На сегодняшний день альтернатива β-адреномиметикам представлена следующими препаратами: блокатор кальциевых каналов нифедипин, ингибитор синтеза простагландинов индометацин, сульфат магния, антагонист рецепторов окситоцина атосибан и прогестерон.

Нифедипин — по эффективности токолитического действия не уступает β-адреномиметикам, отличаясь минимальными побочными действиями для матери и плода. Препарат является токолитиком первой линии во многих зарубежных клиниках.

Индометацин — также не уступает по эффективности β-адреномиметикам, однако оказывает известное побочное действие (преждевременное закрытие артериального протока), чреватое как для матери, так и для плода.

Сульфат магния — уступает по эффективности β-адреномиметикам, Атосибан — по эффективности также уступает β-адреномиметикам.

Прогестерон — у этого препарата немало сторонников, но и достаточно много противников, которых в последнее время становится все меньше, особенно после того, как было доказано влияние прогестерон-индуцируемого/блокирующего фактора (ПИБФ) на выработку провоспалительных цитокинов, играющих роль пускового механизма в развитии угрозы прерывания беременности, а также благодаря растущей доказательной базе о его эффективности на поздних сроках гестации (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования, проведенного ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова, 2001-2005 гг.

Наша клиника имеет 11-летний опыт лечения ПР прогестероном и изучения его влияния на поздних сроках беременности. Мы были пионерами в нашей стране, в 2001 году положив начало исследованию влияния прогестерона на поздних сроках беременности. Была проведена клиническая оценка течения и исхода беременности у 220 женщин, накануне родоразрешения у них определялась концентрация прогестерона в сыворотке крови методом ИФА и после родов проводилось морфологическое исследование последа.

Исследование проводилось в три этапа. В основную группу включались беременные с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (эндокринными нарушениями, инфекционно-воспалительными заболеваниями половых органов, привычным невынашиванием, после стимуляции овуляции/ВРТ, с рубцом на матке).

У 32 женщин из основной группы беременность протекала без осложнений. У 138 пациенток этой же группы диагностированы гистологические признаки плацентарной недостаточности (у 20 из них отмечалась задержка роста плода); у 125 — угроза прерывания беременности, у 95 — сочетанная патология. Несмотря на то что сывороточная концентрация прогестерона считается недостоверным показателем для оценки течения беременности из-за несоответствия уровня прогестерона в крови и концентрации этого гормона в тканях, все же было показано, что у женщин с отягощенным акушерским анамнезом концентрация сывороточного прогестерона снижена, причем у 60% женщин его значения не превышали 1100 нмоль/л.

Отмечалась также прямая корреляция между морфологическими изменениями в плаценте и концентрацией гормона в сыворотке.

Как известно, основы для дальнейшего течения беременности закладываются в I триместре. Нарушение развития и имплантации плодного яйца приводит к угрозе прерывания беременности, плацентарной недостаточности и возникновению гестоза, что также подтверждается данными нашего исследования. Из 115 женщин, у которых I триместр беременности протекал с угрозой выкидыша, подтвержденной данными УЗИ (гипертонус матки, ретрохориальная гематома, в ряде случаев — кровяные выделения из половых путей), в 62% случаев она сохранилась и на поздних сроках, в 78% выявлены гистологические признаки плацентарной недостаточности и почти у половины — гестоз различной степени тяжести.

На II этапе исследования были отобраны 75 женщин с диагностированной угрозой прерывания беременности в I триместре.

Беременные были разделены на три группы в зависимости от получаемой терапии: I группа (15 пациенток) получала комплексную сохраняющую терапию без препаратов прогестерона, II группа (45) — комплексную терапию и микронизированный прогестерон (Утрожестан) в дозе 200-400 мг и III группа (15) — комплексную терапию и микронизированный



Рис. 2. Второй этап исследования: распределение по группам в зависимости от проводимой терапии

прогестерон (Утрожестан) в дозе 200-300 мг продолжительностью до 35-36 нед беременности (рис. 2).

В I группе (без прогестерона) угроза прерывания беременности и ПР в дальнейшем наблюдалась у 87% женщин. У 100% отмечались признаки плацентарной недостаточности, сопровождающиеся задержкой развития плода у трети беременных. Практически у всех женщин пришлось прибегнуть к инфузии β-адреномиметиков.

Таким образом, угроза прерывания беременности в I триместре значительно ухудшает течение беременности и прогноз для новорожденного. Включение препаратов прогестерона в состав комплексной терапии угрозы прерывания беременности привело к значительному улучшению ее дальнейшего течения. При применении прогестерона до 16 нед беременности (2-я группа) в 1,5 раза снизилась частота угрозы прерывания беременности во второй половине и в 2 раза — необходимость назначения β-адреномиметиков. Длительное применение прогестерона (3-я группа) позволило в 2,6 раза снизить частоту угрозы прерывания на поздних сроках беременности и в 11 раз снизить частоту использования β-адреномиметиков.

Еще в 1974 году в британском медицинском журнале была опубликована статья о достоверном снижении сывороточной концентрации прогестерона у беременных с преждевременными родами.

Поэтому задачей третьего этапа нашего исследования было изучить влияние прогестерона в III триместре беременности. Для этого было отобрано 58 беременных, которых разделили на две группы — группу контроля и основную. В группу контроля вошли 18 женщин без угрозы прерывания беременности в сроках 28-33 нед. В основную группу вошли 40 пациенток, поступивших на стационарное лечение с угрозой ПР в сроках гестации 28-33 нед.

Все беременные, поступившие с клиникой угрозы ПР, были разделены на две подгруппы (рис. 3).

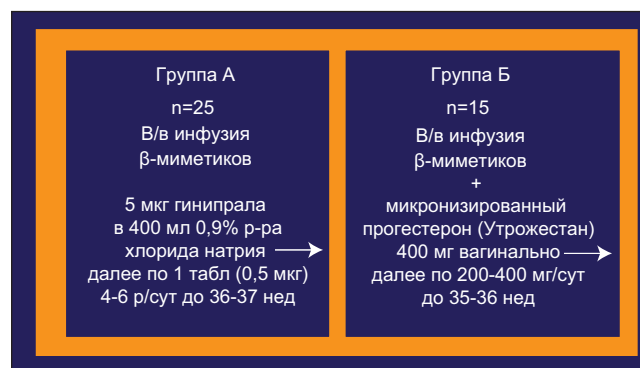


Рис. 3. Третий этап исследования: лечение угрозы преждевременных родов

Первой подгруппе (25 пациенток) назначался β-адреномиметик гексопреналин по схеме (внутривенно и перорально), второй подгруппе — гексопреналин внутривенно и микронизированный прогестерон перорально и вагинально в суммарной дозе 400 мг до 35-36 нед беременности. Беременным первой подгруппы в результате проведенного лечения в 25% случаев потребовалась повторная инфузия гексопреналина на следующий день лечения, а при приеме таблетированных форм β-адреномиметика угроза прерывания возобновилась и через 2-3 нед им повторно назначались инъекции β-адреномиметиков.

У беременных, получавших β-адреномиметиками Утрожестан, положительный эффект был достигнут в 93% случаев и только одной беременной потребовалась повторная инфузия на следующий день.

Таким образом, применение Утрожестана для лечения угрозы ПР в сочетании с внутривенным введением β-адреномиметиков приводит к более быстрому и длительному достижению токолитического эффекта, в 5,7 раза снижает необходимость их повторных инфузий, уменьшая опасность развития сердечно-сосудистых осложнений у матери и плода и сроки пребывания на стационарном лечении.

Назначение поддерживающих доз прогестерона (Утрожестан 200-300 мг/сут) способствует дальнейшему благоприятному течению беременности без терапии β-адреномиметиками.

Представленное исследование не являлось многоцентровым, поэтому особый интерес вызывает проведенный R. Romero (2012) метаанализ пяти рандомизированных исследований, в котором изучались результаты вагинального применения прогестерона у женщин с бессимптомным ультразвуковым

American Journal of Obstetrics & Gynecology

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data

Roberto Romero, MD, Kypros H. Nicolaides, MD, Aguirre Conde-Agudelo, MD, MPH, Ana Tabor, MD, John M. O'Brien, MD, Eleni Cetranci, MD, Eduardo Di Fonso, MD, George W. Cranay, MD, Katharina Klein, MD, Line Rodo, MD, Priya Soma-Pillay, MD, Shalini Fusay, MD, Cetin Cam, MD, Zarko Alfirevic, MD, Sonia S. Hassan, MD

Objective

To determine whether the use of vaginal progesterone in asymptomatic women with a sonographic short cervix (≤25 mm) in the midtrimester reduces the risk of preterm birth and improves neonatal morbidity and mortality.

Study Design

Individual patient data metaanalysis of randomized controlled trials.

Results

Five trials of high quality were included with a total of 775 women and 827 infants. Treatment with vaginal progesterone was associated with a significant reduction in the rate of preterm birth <33 weeks (relative risk [RR], 0.58; 95% confidence interval [CI], 0.42-0.80), <35 weeks (RR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.88), and <28 weeks (RR, 0.50; 95% CI, 0.30-0.81); respiratory distress syndrome (RR, 0.48; 95% CI, 0.30-0.76); composite neonatal morbidity and mortality (RR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.81); birthweight <1500 g (RR, 0.55; 95% CI, 0.38-0.80); admission to neonatal intensive care unit (RR, 0.75; 95% CI, 0.59-0.94); and requirement for mechanical ventilation (RR, 0.66; 95% CI, 0.44-0.98). There were no significant differences between the vaginal progesterone and placebo groups in the rate of adverse maternal events or congenital anomalies.

Conclusion

Vaginal progesterone administration to asymptomatic women with a sonographic short cervix reduces the risk of preterm birth and neonatal morbidity and mortality.

Рис. 4. Результаты вагинального применения прогестерона у женщин с бессимптомным ультразвуковым укорочением шейки матки (R. Romero, 2012)



Рис. 5. Дизайн исследования: метаанализ данных пяти рандомизированных исследований (мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых)

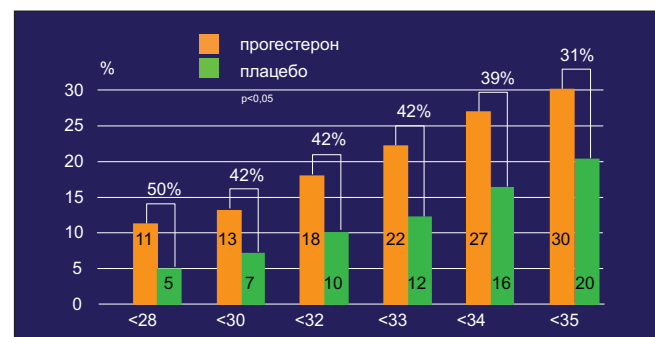


Рис. 6. Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов

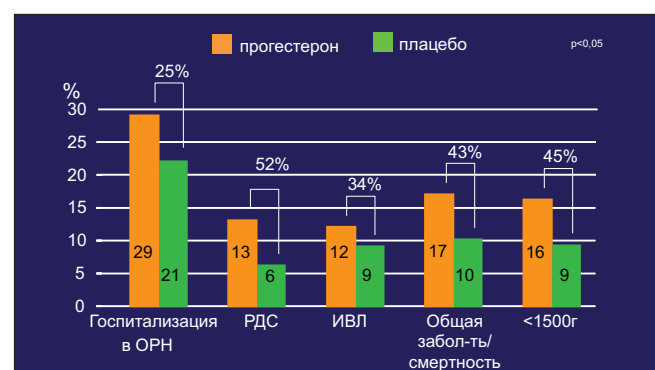


Рис. 7. Влияние вагинального прогестерона на неонатальные исходы

укорочением шейки матки во II триместре беременности на уменьшение ПР и неонатальной заболеваемости у 1146 женщин (с укорочением шейки матки <25 мм). Пациентки основной группы (388) получали микронизированный прогестерон вагинально. Группа контроля получала плацебо. Результаты исследования показали значительное снижение частоты ПР (от 31 до 50% в зависимости от срока гестации (рис. 4-7)). Кроме того, в основной группе отмечалось уменьшение госпитализации в отделении реанимации новорожденных на 25%, случаев респираторного дистресс-синдрома — на 52%, ИВЛ — на 32%, плодов массой <1500 г — на 45%.

На сегодня в Российской Федерации в связи с переходом с 01.01.2012 г. на критерии рождения, рекомендованные ВОЗ, Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации издан приказ № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» и методическое письмо «Преждевременные роды».

Согласно этим документам, основанным на данных мировой литературы, назначение производных прогестерона эффективно у женщин в группе высокого риска ПР (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются ПР), что снижает риск повторных ПР на 35% (доказательный уровень самой высокой степени AI).

Продолжение в следующем номере.

Подготовила **Наталья Карпенко**

