

Роды — в срок!

В рамках XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» состоялось секционное заседание «Профилактика преждевременных родов. Ранние и поздние сроки беременности: актуальные вопросы ведения». На нем обсуждались причины невынашивания беременности и роль микронизированного прогестерона (Утрожестана) в решении этой проблемы. Она чрезвычайно актуальна, поскольку ежегодно в России при желанной беременности у 170-200 тыс. женщин происходят выкидыши в сроки от 6-8 до 22 нед и почти 70 тыс. беременностей заканчиваются преждевременными родами в сроки 22-37 нед.

Зона особого внимания

Открыл заседание заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Виктор Евсеевич Радзинский. В своем докладе «Профилактика преждевременных родов начинается в ранние сроки» он подчеркнул особую важность раннего периода беременности для дальнейшей жизни и здоровья человека. Если ребенок в утробе матери имел задержку развития и

роста, впоследствии уже никакие методы лечения не смогут компенсировать в полной мере этот недостаток. Маловесные (а особенно недоношенные) дети имеют наихудшие перспективы не только в плане выживания, но и в отношении качества и продолжительности последующей жизни, которая может оказаться весьма короткой и болезненной. Маловесность и недоношенность при рождении — это более весомые факторы риска, чем курение, гипертония, диабет и т.д. Именно поэтому вся мировая наука уделяет такое внимание как ранним, так и поздним срокам беременности.

При той демографической ситуации, которая наблюдается сейчас (низкая рождаемость, постоянно уменьшающееся количество детей и подростков), особое значение приобретает профилактика выкидышей и преждевременных родов. Необходимо стремиться к тому, чтобы каждая беременность заканчивалась в срок рождением здорового ребенка. Особое внимание следует обратить на привычное невынашивание, причинами которого чаще всего являются хронический эндометрит и дефицит прогестерона. Эти случаи требуют тщательного лечения.

В.Е. Радзинский привел результаты Кокрановского обзора «Прогестагены в лечении угрозы прерывания беременности» 2011 г. с обобщением данных четырех клинических исследований, в которых принял участие 421 пациент. В результате метаанализа эффективности терапии прогестагенами при выкидыше по сравнению с плацебо или отсутствием лечения получена точечная оценка, свидетельствующая об уменьшении частоты выкидышей при применении прогестагенов. Также следует отметить, что эффективным является использование одного прогестерона на протяжении всей беременности. К сожалению, сейчас среди пациентов, получающих гестагенную поддержку во время беременности, 21% получают два (перорально и интравaginaльно), а 7% — три препарата. А это противоречит здравому смыслу, мировой практике и доказательной базе.

Исходя из постулата «одна беременность — один прогестерон» пациенткам группы риска по преждевременным родам при наличии симптомов угрозы невынашивания на ранних сроках целесообразно сразу назначать препарат прогестерона, официально разрешенный и подтвердивший свою эффективность как на ранних, так и на поздних сроках беременности. В нашем распоряжении есть такой препарат — Утрожестан, применение которого по инструкции разрешено до конца второго триместра (26 нед) и далее возможно его назначение по письму Министерства здравоохранения РФ от 16.12.2011 г. с информированного согласия пациентки.

Среди нерешенных на сегодняшний день проблем В.Е. Радзинский назвал возникновение внематочной и неразвивающейся беременности, ятрогенные биоценозы, тромбофилии, опорожнение матки при искусственном или самопроизвольном

аборте. Однако Виктор Евсеевич выразил надежду на то, что новые научные достижения и внедрение новых терапевтических подходов в ближайшие годы позволят сделать профилактику невынашивания и преждевременных родов более результативной. В частности, это возможность достоверной оценки состояния эндометрия, в том числе при помощи специфических маркеров вне и во время беременности, создание эффективных протоколов лечения и реабилитации для восстановления репродуктивных функций после любой потери беременности, стандартизация и сертификация прегравидарной подготовки, регенеративная (персонализированная) медицина, ликвидация эндотелиальной дисфункции, а также влияние на неонатогенез.

Сохранение беременности на всех ее этапах

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», доктор медицинских наук, профессор Юлия Эдуардовна Доброхотова в своем выступлении уделила



внимание проблеме невынашивания беременности и способам ее устранения. Если говорить о ранних сроках, то основные причины аномальной беременности можно разделить на четыре группы: генетические, иммунологические (антифосфолипидный синдром — АФС, антигены HbA, гистосовместимость), инфекционные и эндокринные (дефицит прогестерона). Также в последнее время уделяется большое внимание материнскому стрессу, поскольку повышение кортизола в крови существенно увеличивает риск прерывания беременности. В этой связи особое значение для сохранения беременности имеют дополнительные свойства прогестерона, реализуемые через его метаболиты: анксиолитический эффект, что имеет большое значение при материнском стрессе, эффект снижения сократительной активности миометрия, что обеспечивает сохранение покоя матки. В последнее время активно изучается иммунологический эффект прогестерона, а именно прогестерон-продуцируемый блокирующий фактор, который играет ведущую роль в удержании нормального иммунологического ответа.

Есть ли разница между натуральным микронизированным прогестероном и синтетическими аналогами и в чем она состоит? Главным отличием натурального прогестерона от синтетических гестагенов (включая дидрогестерон) является полное сохранение идентичности молекулы с эндогенным прогестероном и его эффектов, а значит, и физиологичное, запрограммированное природой сохранение беременности на всех ее этапах.

Примером биоидентичного эндогенному (натуральному) прогестерону является препарат Утрожестан (микронизированный прогестерон) компании «Безен Хелскеа». Он совмещает в себе эффективность на ранних и поздних сроках беременности, безопасность для матери и плода. Все его метаболиты полностью совпадают с метаболитами, образующимися в организме женщины в ходе превращения естественного прогестерона. Каждый из них обладает определенными особенностями воздействия на организм, дополняет и усиливает свойства самого прогестерона, в том числе и прогестагенные.

В качестве доказательства гестагенного эффекта микронизированного прогестерона

Ю.Э. Доброхотова привела данные исследования, которое показало, что применение Утрожестана дает лучшую секреторную трансформацию эндометрия (достоверный результат в 83% случаев) по сравнению с синтетическим препаратом для перорального приема (17%).

Выраженное анксиолитическое действие оказывает метаболит 5 α -прегненолон, который, воздействуя на ГАМК-эргические структуры мозга, обеспечивает нейропротекторный эффект. Утрожестан, уменьшая агрессивность, раздражительность, благоприятно воздействует на эмоциональное состояние женщины. Токколитическое действие оказывают бета-метаболиты. Оно осуществляется за счет блокировки E2 α - и α -адренергической стимуляции, усиления β -адренергического эффекта, снижения концентрации рецепторов окситоцина и уменьшения синтеза простагландина E2 α . Токколитическое действие сохраняет покой матки, препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки в результате ремоделирования межклеточного вещества и уменьшению содержания в нем коллагена. При этом прогестерон благоприятно влияет на фетоплацентарный кровоток. В конце своего доклада Ю.Э. Доброхотова сделала вывод о том, что Утрожестан доказал свою эффективность и безопасность для матери и плода при длительном применении, поскольку на основании метаанализа 15 исследований (2118 женщин) было доказано, что терапия прогестероном достоверно снижает частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с привычным невынашиванием при отсутствии достоверных различий в частоте нежелательных явлений на фоне лечения в сравнении с группой плацебо.

Поддержка лютеиновой фазы

Советник директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», доктор медицинских наук Марина Александровна Шахова выступила



с докладом «Ведение беременности от посттрансферного периода до родоразрешения». Она напомнила о том, что лютеиновая фаза (ЛФ) — это период формирования желтого тела с секрецией стероидных гормонов, а именно прогестерона и эстрадиола. Благоточиста, которая формируется на пятый день естественного цикла при наличии имплантации, выделяет хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Роль ХГЧ, вырабатываемого эмбрионом, заключается в поддержании функционирования желтого тела и его секреторной функции. Стимулированный цикл вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) связан с дефектной ЛФ практически у всех пациенток, и ее поддержка жизненно необходима для успешной имплантации. Однако, несмотря на то, что во многих исследованиях была произведена оценка различных препаратов, типов и длительности лечения, до сих пор нет единого мнения по оптимальной схеме терапии в данном случае. Это связано с тем, что в программах ВРТ проявляются некоторые особенности, усложняющие лечение. Речь идет о «неадекватном» росте эндометрия, появлении секреторных изменений в начале ЛФ, преждевременной экспрессии рецепторов прогестерона, сдвиге окна имплантации, а также о задержке развития эндометрия в середине фазы.

Каковы же причины поврежденной ЛФ во время стимуляции суперовуляции? Этиология этих дефектов обсуждается уже более двух десятилетий. Недостаточность ЛФ происходит из-за неадекватной секреции прогестерона. Основная гипотеза говорит

о том, что удаление большого количества гранулезных клеток в процессе забора ооцитов ведет к значительному уменьшению основного источника выделения прогестерона желтым телом, предрасполагающее к появлению ряда нарушений. Таким образом, роль прогестерона в ЛФ беспорна.

Масляный раствор вводился внутримышечно, что было сопряжено со многими неудобствами. В 1960-е годы были созданы синтетические гестагены. Но они имели неполный спектр эффективности эндогенного прогестерона. В 1980-х годах была использована новая методика — технология микронизации и создания микронизированного прогестерона, что позволило наконец найти комплаентный способ введения биоидентичного прогестерона (Utrogestan) в организм женщины. Клинические исследования показали, что интравaginaльный микронизированный прогестерон хорошо переносится всеми пациентками и оказался эффективнее, чем внутримышечный препарат как при имплантации эмбриона, так и в предупреждении невынашивания в циклах стимуляции, включая агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). На сегодняшний день, вагинальная форма прогестерона входит в международные протоколы, а лидирующим препаратом среди назначений является Утрожестан (капсулы 100 и 200 мг).

Доказательная база

Доказательная база клинической эффективности прогестерона впечатляет. Так, в 2004 г. был опубликован метаанализ, посвященный поддержке так называемого посттрансферного периода в программах ВРТ. Метаанализ включал 59 РКИ и показал, что использование прогестерона достоверно повышает частоту наступления беременности и снижает процент невынашивания в программах ВРТ.

Оценивая схемы сопутствующего лечения с использованием дополнительных препаратов на фоне прогестерона, можно сделать вывод, что аскорбиновая кислота, аспирин, налосон и преднизолон не показали своих преимуществ. Агонисты ГнРГ в качестве нового средства поддержки ЛФ в циклах ВРТ пока рано предлагать для широкого использования, поскольку существуют сомнения в отношении их безопасности. Они могут неблагоприятно воздействовать на оцит и, что более важно, на эмбрион. Нет достоверных доказательств того, что добавление эстрогенов к прогестерону повышает вероятность наступления беременности при ВРТ.

Профессор отделения клинической биохимии и эндокринологии (г. Брюссель, Бельгия) Поль Пьетт (Paul Piette) в своем выступлении



суммировал то, что было сказано ранее. Он сфокусировал свое внимание на использовании прогестерона (и именно вагинальной его формы). Поль Пьетт озвучил результаты между-народного опроса, который проводился в 82 странах и 408 клиниках на разных континентах. Результаты показали, что репродуктологи почти в 95% случаев для поддержки лютеиновой фазы используют прогестерон в вагинальной форме самостоятельно или в комбинации, а среди препаратов лидирующую позицию во всем мире занимает утрожестан — микронизированная форма прогестерона для вагинального применения. При этом пероральные гестагены для поддержки лютеиновой фазы применяются в менее 1% циклов (284 600 циклов; результаты опроса 2012 года; www.ivf.worldwide.com). Утрожестан эффективен на этапе имплантации, а также на ранних и поздних сроках беременности, предотвращая выкидыши и преждевременные роды.

Это становится возможным благодаря тому, что прогестерон действует на разных уровнях, оказывая иммуномодулирующее действие, снижая сократительную активность матки, оказывая антистрессорное действие на мозг и организм в целом. При этом уже накоплено большое количество данных, которые подтверждают эффективность именно вагинального прогестерона.

Медицинский вестник, № 36, 2013 г.