

Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов: от научных открытий — к рождению доношенного ребенка

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и терапия эндокринных нарушений у женщин от менархе до менопаузы», которая состоялась 24 апреля в г. Киеве и о которой мы рассказали вам на 13 странице нашей газеты, было уделено особое внимание рассмотрению столь важной проблемы современного акушерства, как ведение женщин с угрозой преждевременных родов. О фундаментальных гормональных и иммунологических механизмах, играющих ключевую роль в успешном вынашивании беременности (в частности, о значении прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и цитокинового профиля), подробно рассказал в своем выступлении известный зарубежный специалист в области акушерства и гинекологии, сотрудник отдела акушерства и гинекологии Университета г. Тузла (Босния и Герцеговина), доктор Игор Худич (Igor Hudic). Свое логическое продолжение с позиции клинической фармакологии данная тема получила в докладе заведующей кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации (ИПКСФ) Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина), доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Зайченко, которая раскрыла особенности персонализированного подхода к выбору гестагенной терапии в практике акушера-гинеколога. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этих интереснейших выступлений.



Сотрудник отдела акушерства и гинекологии Университета г. Тузла (Босния и Герцеговина), доктор Игор Худич:

— Преждевременные роды являются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. В последние 20-30 лет частота преждевременных родов в большинстве развитых стран составляет около 5-7% от всех родов. Некоторые литературные данные указывают на то, что частота преждевременных родов незначительно увеличилась за последние несколько лет, но частота родов на сроке до 32 недель остается на уровне 1-2%, то есть практически без изменений. Общему росту числа случаев преждевременных родов способствуют такие факторы, как генетические и эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, ауто- и аллоиммунные нарушения, патология матки, а также возрастающая частота многоплодной беременности и более широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Что же лежит в основе физиологического течения беременности и последующего рождения доношенного ребенка?

На сегодня считается, что ключевым фактором, благодаря которому не происходит иммунологическое отторжение плода, является так называемый прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, главная роль которого состоит именно в создании физиологической иммуносупрессии.

Как известно, плод содержит 50% отцовских антигенов, чужеродных для организма матери, которые в норме не распознаются иммунной системой, и, соответственно, отторжение плода не происходит. Однако в том случае, если во время беременности в иммунной системе матери отмечаются какие-либо нарушения и она активируется, плод воспринимается ее организмом как чужеродный, что приводит к прерыванию беременности. Именно на этом этапе ключевую роль играет синтез ПИБФ, биологическая функция которого является защитной для плода. Как гласит теория Вегманна (Wegmann), «физиологическая беременность зависит от преобладания противовоспалительных Th2-цитокинов», к которым относится целый ряд интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-15); их функция заключается в оказании иммуносупрессивного воздействия на организм матери.

При достаточном уровне эндогенного прогестерона происходит активация прогестероновых рецепторов, расположенных на лимфоцитах, что приводит к синтезу ПИБФ, который обеспечивает подавление

продукции воспалительных Th1-цитокинов (γ -ИНФ, ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-2, ИЛ-12), тем самым смещая баланс Th1/Th2 в сторону преобладания Th2 (рис. 1).

Концентрация ПИБФ, помогающего скрыть антигены плода от материнской иммунной системы, нарастает с увеличением срока гестации, а ее снижение приводит к реализации иммунного ответа на чужеродные фетальные антигены и как следствие — к прерыванию беременности. На сегодняшний день доказана прямая корреляция между концентрацией ПИБФ в организме беременной и исходом беременности (Polgar et al., 2004).

Таким образом, нормальный уровень эндогенного прогестерона является «ключом» к сохранению беременности. Понимание фундаментальной роли прогестерона и стимулируемого им синтеза ПИБФ может стать очередным подтверждением необходимости использования гестагенов как активаторов иммуносупрессивных механизмов сохранения беременности.

Учитывая сложность гормональных и иммунологических процессов, происходящих во время беременности, а также роль ПИБФ и его воздействие на концентрацию Th1- и Th2-цитокинов, нами было проведено проспективное клиническое исследование, цель которого заключалась в сравнении концентрации ПИБФ, противовоспалительных (ИЛ-10) и провоспалительных (γ -ИНФ, ИЛ-2, ИЛ-12) цитокинов в сыворотке крови женщин с угрозой преждевременных родов ($n=30$) с аналогичными показателями у женщин с нормальным течением беременности ($n=20$), а также в оценке их влияния на исходы беременности (Hudic et al., 2011). Срок беременности у пациенток обеих групп составлял от 24 до 33 недель. Измерение концентрации ПИБФ, про- и противовоспалительных цитокинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Как показал анализ полученных результатов, средняя концентрация ПИБФ в образцах



Рис. 1. Роль ПИБФ в физиологической иммуносупрессии и сохранении беременности

сыворотки крови пациенток с угрозой преждевременных родов была значительно ниже, чем в группе здоровых беременных женщин. В то же время в группе женщин с угрозой преждевременных родов мы наблюдали значительно меньший уровень ИЛ-10, а также более высокий уровень ИЛ-6 и γ -ИНФ по сравнению с контрольной группой. Данные результаты показывают, что измерение концентрации ПИБФ, уровня Th1- и Th2-цитокинов в крови во время беременности реально осуществимо и может быть важным подспорьем в понимании иммунологических причин угрозы преждевременных родов у конкретной пациентки. Таким образом, в ходе этого исследования мы клинически доказали взаимосвязь концентрации ПИБФ, противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в крови с угрозой преждевременных родов. Поэтому целью нашего последующего исследования стало изучение влияния дополнительного приема гестагенов (дидрогестерона) на течение и исходы беременности у женщин с угрозой преждевременных родов.

В данном исследовании приняли участие 80 беременных с симптомами угрозы преждевременных родов. Первая группа пациенток (группа дидрогестерона — препарат Дуфастон®) включала 50 беременных с симптомами угрозы преждевременных родов, которые получали парентеральные токолитики (гексопреналин) в комбинации с Дуфастоном в дозе 80 мг/сут на протяжении 10 суток, затем — 60 мг/сут до 37-й недели беременности. Вторая группа (контрольная) включала 30 пациенток с симптомами угрозы преждевременных родов, получавших только парентеральные токолитики (гексопреналин). Контроль уровней ПИБФ, Th1- и Th2-цитокинов проводился с использованием образцов мочи и сыворотки крови (забор венозной крови проводили до начала лечения и через 10 дней после него).

В результате проведенной терапии с применением дидрогестерона (Дуфастон®) у пациенток основной группы нам удалось добиться значительного повышения концентрации ПИБФ и ИЛ-10, а также значительного снижения уровня γ -ИНФ в сыворотке крови по сравнению с исходными показателями. В то же время изменение уровня концентрации ПИБФ и ИЛ-10 и γ -ИНФ в контрольной группе было незначительным. В итоге частота преждевременных родов в группе, получавшей Дуфастон®, была достоверно ниже, а средний срок гестации на момент родов увеличился примерно на две недели. Совсем недавно нами также было убедительно продемонстрировано прогностическое значение сывороточного уровня ПИБФ в отношении риска преждевременных родов (I. Hudic et al., 2015).

Эффективность дидрогестерона (Дуфастон®) была продемонстрирована в ходе еще нескольких исследований, изучавших его роль как в профилактике угрозы преждевременных родов (40 мг дидрогестерона), так и в терапии (60 мг дидрогестерона) (I. Hudic et al., 2011; A.E. Schindler, 2015). Кроме того, в ходе исследования применения дидрогестерона при гестационной гипертензии и преэклампсии было показано, что при применении в дозе 30 мг/сут он приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления и обеспечивает надлежащий кровоток в яичниках, матке и плаценте (Zainul et al., 2014, A.E. Schindler, 2015).

Таким образом, на основании полученных на сегодня научных данных и результатов клинических исследований можно сделать следующие выводы.

- Концентрация ПИБФ в крови коррелирует с исходом беременности, и преждевременные роды можно прогнозировать по снижению уровня ПИБФ.

• В групі, що отримувала дидрогестерон, частота преждевременных родов была значительно ниже, а средний срок гестации на момент родов — значительно больше, чем в группе, не получавшей дидрогестерон.

• Терапія дидрогестероном (Дуфастон®) у жінок, які мають ризик преждевременных родов, призводить до підвищення продукції ПІВФ та концентрації ІЛ-10, а також до зниження концентрації γ-ІНФ.

Для розуміння значимості додаткового застосування гестагенів у забезпеченні нормального течія вагітності потрібно розглянути цей питання не тільки з наукової та клінічної, але й з фармакологічної точки зору.



Нюанси персоналізованого підходу до вибору гестагену в акушерській практиці детально описано в своєму доповіді завідувача кафедри клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна), докторки медичних наук, професорки Анна Владимировна Зайченко:

— Множество изменений произошло сегодня в мире лекарств, и нагрузка на врача возросла многократно. Объем информации о лекарственных препаратах в разы увеличивается через короткий промежуток времени, поэтому роль современного клинического фармаколога заключается в том, чтобы стать для практикующего врача своего рода «лоцманом» в океане лекарств, который поможет избежать нежелательных последствий фармакотерапии и выбрать оптимальную ее схему для конкретного пациента. Клиническая фармакология XXI века — это тот навигатор, который помогает врачу осуществить персонализированный выбор оптимального лекарственного препарата.

Для лучшего понимания роли гестагенной терапии в современном акушерстве стоит обратиться к истории медицины и фармации. Так, в XIX веке, в эпоху эмпирической медицины, гестагены еще не применялись в клинической практике. В XX веке, с выходом на первый план доказательной медицины, уже появились первые гестагены, а с ними к клиницистам пришло и осознание необходимости их ответственного применения. XXI век — век медицины четырех «П»: персонализированной, предиктивной (предсказательной), профилактической и партнерской. Именно в наше время ведется интенсивное изучение целой линейки гестагенів, внедряються серйозні інновації в фармацевтиці, завдяки яким стає можливим широке застосування гестагенів в репродуктології, акушерстві, гінекології, онкології, неврології, дерматології, андрології та косметології. Незважаючи на стрімке розширення наших знань про репродуктивну функцію та появу інноваційних медичних технологій, без преувеличения совершивших революцию в репродуктивной медицине, показатели частоты привычной потери беременности (ППБ) продолжают расти — в настоящее время самопроизвольно прерывается каждая 4-я беременность. Вместе с тем наблюдается гипердиагностика ППБ, рутинное назначение препаратов прогестерона и увеличение их применения в распоряжении врача арсенала гестагенів, випускаємих в різних лікарських формах з різною біодоступністю. Все це диктує необхідність переглянути наші погляди на застосування гестагенів та перейти від замещающей к патогенетически обоснованной гестагенной терапии. Як ніколи гостро перед лікарями-гінекологами вистає питання правильного вибору лікарського препарату, адже кожне призначення в час вагітності — це подвійна відповідальність: як перед майбутньою матір'ю, так і перед ще не народженим дитиною.

К факторам, що визначають вибір того чи іншого гестагену, належать його походження, селективність, фармакокінетику та фармакодинаміку, профіль побічних ефектів, діапазон терапевтичних доз, лікарську форму та шлях введення, біодоступність, статус препарату (оригінальний чи генерик), фармако-економічні характеристики, фармакогенетичні особливості, а також особисті уподобання та комплаєнтність пацієнтки.

На сьогоднішній день всі прогестини можна розділити на три групи: препарати прогестерону, ідентичні натуральному (біоідентичні копії); синтетичні препарати, які є структурними виробами прогестерону або тестостерону; і третій, повністю обособлений вид прогестинів — ретропрогестерон (дидрогестерон), який відрізняється від біологічної точної копії прогестерону тільки стереохімічними властивостями, але не має хімічних відмінностей, як синтетичні препарати. Ретропрогестерон (дидрогестерон) — чистий агоніст прогестеронових рецепторів, що володіє прогестагеним дією.

Благодаря своим свойствам, идентичным прогестерону, дидрогестерон (Дуфастон®) широко применяется как в акушерстве, так и в гинекологии, тогда как синтетические препараты избирательно применяются только в гинекологии и не используются в акушерстве. Современные гестагены, к которым относится дидрогестерон, являются высокоэффективными и высокотехнологичными препаратами, имеющими более высокую биодоступность в сравнении с точными молекулярными копиями эндогенного прогестерона.

И прогестерон, и Дуфастон® производятся из растений рода Диоскорея (M. Fischer, 1979). Однако разительным отличием при производстве дидрогестерона (Дуфастон®) является применение особой технологии света, изменяющего микронизированный прогестерон в изогнутую ретростероидную структуру, благодаря которой значительно увеличивается показатель селективности препарата, а это значит, что появляется возможность достижения эффективности в случаях нарушений рецептивности при использовании меньших доз препарата. Таким образом, дидрогестерон (Дуфастон®) является высокоселективным прогестином, который благодаря своей ретро-структуре способен связываться исключительно с рецепторами прогестерона (A.E. Schindler et al., 2008), не оказывает андрогенных, эстрогенных, анаболических, минералокортикоидных и термогенных эффектов, а также не ингибирует овуляцию в терапевтических дозах. Высокая селективность вводимого гестагена имеет принципиальное значение и является залогом эффективности, так как для сохранения

Продолжение на стр. 16.



Дуфастон®

дидрогестерон

Дбає про адекватний кровотік плаценти, що сприяє пологам у строк¹⁻³

Показання⁴

- Загрозливий і звичайний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю
- Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю
- Нерегулярні менструальні цикли, дисменорея, ендометріоз, Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменорей

Дуфастон® – коли важлива кожна вагітність

Скорочена інформація про препарат Дуфастон®

РП в Україні: UA/3074/01/01 від 14.12.2012. Склад: 1 таблетка містить 10 мг дидрогестерону. Код АТС: G03D B01. Гормони стативів заповнюють препарат, який застосовується при патології стативів системи. Похідні прегнадиолу. Гестагени. Показання: загрозливий і звичайний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю; безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю; нерегулярні менструальні цикли; дисменорея; ендометріоз; Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменорей. Застосування в період вагітності та годування груддю. Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дієння не викликала доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні в період вагітності. Не слід приймати Дуфастон® під час годування дитини груддю. Схильності застосування. У випадку зазначеного або загрозливого абортів необхідно виключити витісненість плоду, щоб переконатися, що вагітність триває. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічних кровотеч слід з'ясувати причину кровотеч. В перші місяці лікування можуть виникати пронольні кровотечі або кров'яні виділення. Якщо будь-яке з наступних порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надмірно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть указувати на шкідливу дію на мозок; значне підвищення артеріального тиску; поява веннозної тромбоемболії. Діти. Не рекомендується призначати препарат дітям через недостатність даних про безпеку і ефективність. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дані досліджень in vitro свідчать, що дидрогестерон та його основний метаболіт дигидрогестерон можуть метаболізуватися ферментами сімейства P-450. Тому метаболізм дидрогестерону може прискорюватися при одночасній терапії з ангіоніотензиномі (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробними препаратами (рифампіцин, рифабутин, нівалон, ефедренін) та фітопрепаратами, що містять звіробій. Спосіб застосування та дози. Для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи: протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами естроген приймати самостійно протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, дозуючи до терапії естрогенами. Дисфункції маткових кровотеч. 2 таблетки Дуфастон® протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. З метою профілактики подальшого виникнення кровотеч Дуфастон® призначається по 1 таблетці на день з 11-го по 25-й день циклу. При кістозній геморагічній метроррагії призначати 1 таблетку Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Вторинна аменорея: для лікування одночасно необхідно призначати естроген з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на день. Нерегулярні менструальні цикли, довжина циклу 28 днів або більше: дозувати за схемою призначення 1 таблетки Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Дисменорея: від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу. Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю: 1 таблетка Дуфастон® на день з 14-го по 25-й день циклу. Лікування слід продовжувати протягом мінімуму 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом першого місяця вагітності в такій самій дозі, що й для звичайного абортів. Загроза абортів: початкова доза – 4 таблетки Дуфастон®, потім по 1 таблетці кожні 6 годин. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожні 6 годин. Після того, як симптоми зникнуть, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. Звичайний аборт: лікування необхідно розпочати до зачаття, 1 таблетка Дуфастон® на день до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знизити дозу. Якщо симптоми загрози преривання вагітності з'являються під час лікування, то лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози абортів. Протимікробні. Недіагностована вагітність: серйозні захворювання печінки в анамнезі або наявність серйозних захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; застосування естрогенів у поєднанні з прогестагенами, танинами чи дидрогестероном; установлення гіперчутливості до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; установлення вагітності в такій самій дозі, що й для звичайного абортів. Загроза абортів: початкова доза – 4 таблетки Дуфастон®, потім по 1 таблетці кожні 6 годин. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожні 6 годин, мурда, менструальні розлади, біль чутливість молочних залоз та інші (див. у повній інструкції для медичного застосування). Категорія вагітності. За рецептом.

Інформація призначена для фахівців. Для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату. Пошукати в «Абботт Лабораторіях ГМБХ» про набірне яєчко або сканувати на яєчку препаратів Ви можете за телефоном (цілодобово) в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 60 80; в Республіці Білорусь +375 17 256 79 20; в Республіці Узбекистан +998 71 129 05 50.

1. B.N. Chakravarty et al. HUM. REPROD., 27 (SUPPL. 2) 2012.
2. Sphol et al J Obstet Gynaecol Res, 2014 Jul;40(7):1871-6.
3. Тетюшкіна Н.А. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я жінок // «Гінекологія», № 6, 2013.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон®.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторієз ГМБХ» в Україні: 01032, Київ, вул. Жилинська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.



A Promise for Life

Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов:

от научных открытий — к рождению доношенного ребенка

Продолжение. Начало на стр. 14.

беременности нужен только прогестагенный эффект и активация определенной группы генов (около 1800 генов). Способность дидрогестерона связываться с прогестероновыми рецепторами в 1,5 раза выше, чем у прогестерона, поэтому он может обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммунотропные эффекты (А.Е. Schindler, 2009) (рис. 2).

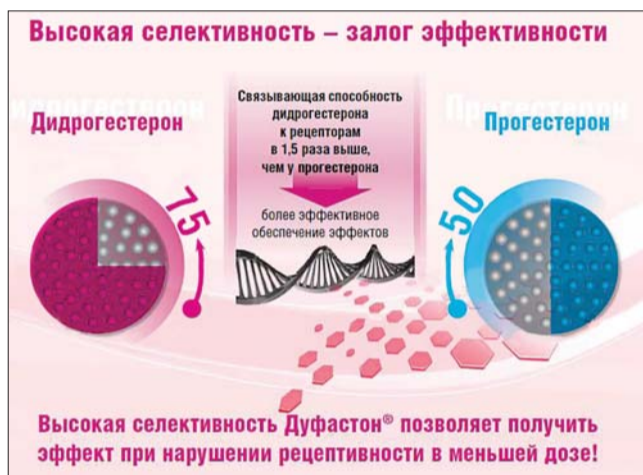


Рис. 2. Сродство дидрогестерона к прогестероновым рецепторам

Помимо высокой селективности и более выраженного связывания с прогестероновыми рецепторами, в отличие от обычного микронизированного прогестерона дидрогестерон характеризуется рядом других благоприятных фармакологических свойств: высокой биодоступностью (28%), предсказуемой фармакокинетикой, отсутствием риска передозировки, подавления синтеза эндогенного прогестерона и синдрома отмены. Дидрогестерон применяется исключительно перорально и представлен на рынке только в виде оригинального препарата Дуфастон®, тогда как микронизированный прогестерон представлен также в виде целого ряда генериков, в биоэквивалентности и качестве которых далеко не всегда можно быть уверенным. Безопасность Дуфастона тщательно изучена и задокументирована. Так, систематический анализ данных о врожденных пороках развития у детей, рожденных женщинами, получавшими дидрогестерон во время беременности в период с 1977 по 2005 гг. (в общей сложности более 10 млн беременностей), продемонстрировал отсутствие доказательств повышенного риска пороков развития плода при использовании дидрогестерона (А. Queisser-Luft, 2009).

Согласно данным метаанализа, проведенного Н.А. Сарп (2012, 2015) и включавшего данные

21 исследования (1380 пациенток), частота нежелательных явлений и побочных действий при приеме дидрогестерона (Дуфастон®) минимальна, и он не оказывает побочного действия на организм матери. Кроме того, в группе применения дидрогестерона отмечалась большая масса тела новорожденных, баллы по шкале Апгар на 1-й минуте жизни были выше, а частота задержки роста — ниже, чем в группе контроля. В большинстве работ, включенных в анализ, особо подчеркивалось отсутствие врожденных аномалий.

Как свидетельствуют данные многочисленных клинических исследований, при угрозе прерывания беременности терапия с включением дидрогестерона более эффективна, чем стандартное лечение: отмечаются достоверно более высокие показатели пролонгации беременности (95,9 против 86,3%; $p=0,037$, М.Н. Omar, 2005), меньшая частота выкидышей (17,5 против 25%; $p<0,05$, М.У. El-Zibdeh, 2009) и более высокий показатель успешного родоразрешения в срок (87,5 против 71,6%; $p<0,05$, R.U. Pandian, 2009). Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована более высокая эффективность дидрогестерона в сравнении с микронизированным прогестероном. Так, в проведенном К. Czajkowski (2007) исследовании, оценивавшем пульсацию спиральных артерий и индекс гемодинамического сопротивления, терапия дидрогестероном (30 мг/сут на протяжении 6 нед) сопровождалась уровнем прерывания беременности 8,3% по сравнению с 13,8% при применении вагинального микронизированного прогестерона в дозе 300 мг/сут на протяжении 6 нед. Схожие результаты были получены в исследовании D. Pelinescu-Onciul (2007): на фоне терапии дидрогестероном (40 мг/сут до 16-й нед) частота прерывания беременности составляла 7% по сравнению с частотой 18,7%, которая наблюдалась в предыдущем исследовании авторов, проведенном с участием женщин, получавших микронизированный прогестерон.

В заключение следует подчеркнуть, что дидрогестерон (Дуфастон®) — это единственный гестагенный препарат иммунологического действия, что подтверждено в официальных международных исследованиях. Он увеличивает синтез ПИБФ лимфоцитами и применяется не для пополнения мифического «дефицита» прогестерона, а для системной блокады интерлейкинового каскада (В.Е. Радзинский, 2008), что является прямым доказательством эволюции современного подхода к использованию гестагенов — от заместительной терапии к патогенетическому лечению.

Подготовил **Антон Вовчек**

Дайджест

Индукция родов с помощью простагландинов: данные метаанализа

Ученые из Великобритании провели метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности применения простагландинов для индукции родов. В качестве источников информации была использована база данных исследований Группы по беременности и родам Кокрановского сотрудничества (которая включает результаты широкого генерического поиска для всех исследований при беременности и после родов), а также базы данных CENTRAL, Medline, Embase, база данных экономической оценки NHS, CINAHL, значимые журналы, материалы конференций и регистры продолжающихся исследований. В метаанализ включали рандомизированные клинические исследования (РКИ) простагландинов или аналогов простагландинов, использовавшихся с целью ускорения созревания шейки матки в третьем триместре беременности или для индукции родов в сравнении с плацебо либо отсутствием лечения, альтернативной дозой или путем введения простагландина либо различным типом простагландина. Оценивавшимися исходами являлись серьезная неонатальная заболеваемость (определенная исследователем) или перинатальная смерть; серьезная материнская заболеваемость (определенная исследователем) или смерть; роды через естественные родовые пути, не завершившиеся в течение 24 ч, кесарево сечение и маточная гиперстимуляция с изменениями частоты сердечных сокращений у плода. В целом в обзор было включено 280 РКИ (48 068 женщин). О случаях смерти матерей или новорожденных, а также о серьезной заболеваемости сообщалось редко, и они были обобщены в форме описания. По сравнению с плацебо вероятность невозможности достичь родоразрешения через естественные родовые пути была наименьшей для вагинального мизопростола (≥ 50 мкг) (ОР 0,06; 95% ДИ 0,02-0,12), с абсолютной вероятностью события, равной 39% (95% ДИ 1-94%). По сравнению с плацебо вероятность кесарева сечения была наименьшей при применении титрованного раствора мизопростола для перорального применения (< 50 мкг) (ОР 0,65; 95% ДИ 0,49-0,83), с абсолютной вероятностью события, равной 15% (3-40%). Таким образом, согласно полученным авторами результатам низкая доза (< 50 мкг) титрованного раствора мизопростола для перорального применения была связана с вероятностью выполнения кесарева сечения, тогда как вагинальный мизопростол (≥ 50 мкг) характеризовался самой высокой вероятностью достижения вагинальных родов в течение 24 часов. Как подчеркивают авторы обзора, данные результаты имеют важные практические последствия для целого ряда действующих в настоящее время национальных и международных рекомендаций по индукции родовой деятельности и будущих исследований в этой области.

Afirevic Z. et al. // BMJ. – 2015 Feb 5. – Vol. 350. – h217.

Употребление рыбы во время беременности и развитие мозга плода: систематический обзор доказательной базы

Как известно, рыба является источником нескольких нутриентов, которые имеют большое значение для нормального развития плода. Рекомендации, выпущенные в Австралии, Европе и США, поощряют употребление рыбы в пищу во время беременности. Однако потенциальная возможность контаминации рыбы тяжелыми металлами требует тщательного рассмотрения диетологических рекомендаций, касающихся ее употребления в пищу во время беременности. Недавно ученые из Австралии выполнили критический обзор литературы по включению рыбы в рацион беременных, уделяв особое внимание ассоциации между исходами, связанными с неврологическим развитием детей, и употреблением их матерями рыбы во время беременности. В данный обзор были включены статьи, опубликованные в рецензируемых журналах в период с января 2000 г. по март 2014 г. В обзор вошли исследования с участием здоровых беременных женщин, которые родили доношенных детей и количественно оценивали употребление в пищу рыбы или морепродуктов; также критерием включения исследования в обзор являлось наличие сведений о последующем неврологическом развитии родившихся у них детей. В базах данных Medline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect и в Кокрановской библиотеке был проведен поиск с использованием следующих терминов: беременная, неврологическое развитие, когнитивная функция, рыба и морепродукты. Из 279 найденных документов 8 были включены в окончательный обзор. Ввиду гетерогенности методологии и оценивавшихся исходов было проведено качественное сравнение результатов исследований. Этот обзор указывает на то, что преимущество диет, обеспечивающих употребление умеренного количества рыбы во время беременности, перевешивает потенциальное отрицательное воздействие на неврологическое развитие потомства. Важно, чтобы беременные употребляли в пищу рыбу с низким содержанием ртути.

Starling P. et al. // Nutrients. – 2015 Mar 18. – Vol. 7 (3). – P. 2001-2014.

Подготовила **Елена Терещенко**

“Подводя итоги, хотелось бы отметить, что данные, представленные в докладах, свидетельствуют в пользу высокой эффективности и безопасности применения дидрогестерона с целью профилактики угрозы прерывания беременности и преждевременных родов. Таким образом, сегодня с уверенностью можно говорить о том, что рациональное применение препарата Дуфастон® в акушерской практике является одним из основных факторов, способных реально снизить риск прерывания беременности и преждевременных родов, а значит — дать возможность очень многим малышам появиться на свет в положенный срок, избежав всех тех рисков и осложнений, которые связаны с недоношенностью.”