

¹ Нижегородская государственная медицинская академия

² Приволжский окружной медицинский центр, Нижний Новгород

³ Дзержинский перинатальный центр, Нижегородская область

Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью

Н.Ю. Каткова¹, О.И. Бодрикова¹, К.Б. Покусаева¹, И.М. Безрукова¹,
О.И. Гусева¹, Н.В. Лебедева¹, Е.С. Купцова², Н.К. Рыжова³

Адрес для переписки: Надежда Юрьевна Каткова, katkova_nu@inbox.ru

Авторы оценили эффективность профилактики преждевременных родов у женщин с привычной потерей беременности и истмико-цервикальной недостаточностью с помощью применения микронизированного прогестерона и модифицированного прогестерона (дидрогестерона). Пероральный прием дидрогестерона в отличие от интравагинального введения микронизированного прогестерона позволил сохранить нормоценоз влагалищного биотопа и предупредить преждевременное излитие околоплодных вод.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, прогестерон, дидрогестерон

Преждевременные роды остаются одной из наиболее актуальных тем в современном акушерстве [1], что связано и с медицинской, и с социальной значимостью данной проблемы. Преждевременные роды обуславливают значительную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, а мертворождение среди недоношенных встречается в 8–13 раз чаще, чем среди доношенных детей [2, 3]. Несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, в последние годы не наблюдается тенденции к снижению частоты преждевременных родов, а в некоторых странах даже отмечается рост этого показателя. По данным Всемирной организации здравоохранения, 15 млн детей ежегодно рождаются преждевременно (до полных 37 недель беременности). Частота преждевременных родов варьирует от 5 до 18% в разных стра-

нах мира, в России составляет 6–15% в различных регионах [4, 5]. Самопроизвольные роды могут начинаться как с развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные преждевременные роды), так и с преждевременного разрыва плодных оболочек при отсутствии регулярной родовой деятельности (около 50%) [6, 7]. Определенный вклад в структуру преждевременных родов вносит истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). В общей популяции ИЦН составляет 1–9%, однако среди женщин с привычной потерей беременности частота этой патологии возрастает до 20% [8]. Ведение таких пациенток требует от врача новых знаний и умений. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской Федерации «Преждевременные роды» (2012) беременным с ИЦН показаны хирургическая коррекция ИЦН, интравагинальное введение микронизированного прогестерона и/или постановка пессария [9].

R. Romero и соавт. (2012) доказали, что при длине шейки матки менее 15 мм дополнительное интравагинальное введение прогестерона уменьшает риск преждевременных родов и снижает неонатальную смертность [10]. Однако в исследовании 2016 г. на примере 1228 пациенток с длиной шейки матки менее 25 мм было показано, что назначение микронизированного прогестерона 400 мг/сут в сроки беременности от 22–24 до 34 недель не дало значимой разницы по исходам беременности в сравнении с группой плацебо [11].

Применение дидрогестерона в дозе 20 мг/сут на сроке до 20 недель беременности у пациенток с привычным невынашиванием рекомендовано руководством Европейского клуба по изучению прогестинов (2015) [12]. В мировой литературе мало данных по использованию дидрогестерона после 20 недель гестации. Однако J.M. Dodd и соавт. в обзоре доказывают, что различие эффектов в зависимости от пути введения, времени начала лечения и дозы прогестерона для большинства изученных исходов не было. В связи с этим мы сочли возможным назначить беременным с ИЦН и привычной потерей беременности дидрогестерон [13]. Дискуссия об оптимальном методе ведения беременных с ИЦН, комбинации различных методик, доз препаратов прогестеронов и способах их введения продолжается.

Было проведено исследование с целью оценки эффективности профилактики преждевременных родов у женщин с привычной потерей беременности и ИЦН с помощью применения микронизированного



прогестерона и модифицированного прогестерона (дидрогестерона).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» в 2016–2017 гг. В исследовании приняли участие 78 женщин с привычным невынашиванием и ИЦН на 14–36-й неделе беременности.

Критериями включения были доказанная эхографически ИЦН (длина шейки матки менее 20 мм) на 14–18-й неделе гестации, привычная потеря беременности, одноплодная беременность, информированное согласие пациентки на использование препаратов прогестерона. Критериями исключения стали многоплодная беременность, аллоиммунное невынашивание, необходимость использования низкомолекулярных гепаринов, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

У всех пациенток перед наложением шва на шейку матки определяли состояние влагалищного биотопа. Для этого использовали бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища, а также ПЦР-диагностику вагинального биоценоза тест-системой «Фемофлор скрин». Обязательным условием скриняжа было отсутствие признаков цервиковагинальной инфекции, в том числе бактериального вагиноза. Ушивание шейки матки производилось циркулярным швом мерсиленовой лентой по McDonald. Путем свободной сплошной слепой выборки пациентки были рандомизированы на две группы. В группу 1 вошли 42 женщины, которым после установления ИЦН при длине шейки матки менее 20 мм был произведен скреляж, а после этого назначен дидрогестерон (Дюфастон) в дозе 30 мг/сут (в соответствии с инструкцией к препарату при угрожающем выкидыше регламентировано назначение лекарственного средства в дозе 30 мг/сут). Пациентки получали препарат с момента регистрации сердцебиения эмбриона, и мы считали целесообразным переводить их на другой гестаген после коррекции ИЦН. Прием препарата продолжался до 28-й недели

беременности. Все женщины подписали информированное согласие на использование дидрогестерона с 21-й по 28-ю неделю гестации.

В группу 2 были включены 36 беременных, которым после подтверждения критериев ИЦН также был наложен шов на шейку матки и назначен микронизированный прогестерон (Утрожестан) в дозе 400 мг/сут. Препарат вводили интравагинально два раза в сутки до 28 недель беременности. Старт терапии приходился также на срок регистрации сердцебиения эмбриона.

Конечный результат оценивали по гестационному сроку, в который наступили роды, числу живорождений, состоянию плода. Кроме того, анализировали тип начала родов (излитие околоплодных вод или регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре) и состояние биоценоза влагалища.

Анализ полученных данных проводили при помощи программы Statistica 10 (StatSoft Russia). Для определения достоверности различий между исследуемыми группами считывали критерий Манна – Уитни. Для оценки качественных признаков применяли χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 – двусторонний точный критерий Фишера (p). Для оценки связи факторов с развитием преждевременных родов рассчитывалась величина ОШ с 95%-ным ДИ. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациенток варьировал от 19 лет до 41 года и составил в среднем $29,8 \pm 5,0$ года. Средний возраст пациенток обеих групп был сопоставимым ($p > 0,05$). При оценке массо-ростовых показателей было обнаружено, что более 2/3 женщин из обеих групп имели достаточно низкий индекс массы тела, среднее значение которого составило $21,4 \pm 1,2$ кг/м². Индекс массы тела значимо не различался у пациенток групп 1 и 2 ($p > 0,05$). Рост беременных с ИЦН оказался выше среднего – $168,7 \pm 1,4$ см.

При изучении особенностей акушерско-гинекологического анамне-

за выяснилось, что в обеих группах были пациентки не только с преждевременными родами, но и с двумя и более лечебно-диагностическими выскабливаниями в анамнезе (15,4%, отношение шансов (ОШ) = 9,7 [0,5–175,9]). Средний возраст начала половой жизни составил $15,6 \pm 1,3$ года, воспалительные заболевания органов малого таза были у 38,5% обследованных.

Анализ экстрагенитальных заболеваний показал, что носителями хронических специфических инфекций (хронического гепатита В и С, ВИЧ-инфекции) были 12,8% женщин, ОШ = 8,4 [0,5–153,3]. Пропалс митрального клапана и другие проявления дисплазии соединительной ткани отмечались у 71,8% беременных. Данный факт подтверждает предположение, что ИЦН – частный случай дисплазии соединительной ткани.

При изучении особенностей течения беременности выявлено, что многие пациентки обеих групп (35,9%) перенесли острые инфекционные заболевания во время беременности (острые респираторные вирусные инфекции, инфекции мочеполовых путей, обострение хронического пиелонефрита) – ОШ = 4,2 [1,1–16,0].

При сопоставлении конечных результатов лечения выяснилось, что срок родоразрешения у женщин с корригированной ИЦН, принимавших дидрогестерон, составил $36,2 \pm 1,6$ недели, а у пациенток, применявших микронизированный прогестерон, существенно меньше – $34,2 \pm 1,4$ недели ($p = 0,042$).

Анализ причин сроков наступления преждевременных родов показал, что ни дидрогестерон, ни микронизированный прогестерон не имели принципиальных различий в отношении влияния на сократительную активность матки ($p > 0,05$). По данным тонометрического датчика, схватки отсутствовали у 100% женщин обеих групп. Однако разница в сроках родоразрешения объяснялась частотой преждевременного излития околоплодных вод. Так, среди пациенток, принимавших дидрогестерон, преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось у 11,9%, в то время как у беременных группы 2 роды начались с пре-

акушерство

ждевременного разрыва плодных оболочек у 55,5% ($p = 0,0033$).

Исследование биоценоза влагалища показало, что пробы, взятые из цервикального канала и определенные тест-системой «Фемофлор скрин», у 41,7% беременных в группе 2 дали позитивные результаты в отношении бактериального вагиноза. В группе 1 бактериальный вагиноз выявлен лишь у 16,7% женщин, что достоверно меньше, чем у получавших микронизированный прогестерон ($p = 0,0001$). По-видимому, постоянное инвазивное введение во влагали-

ще инородных тел, в том числе и суппозиторийев, нарушает влагалищный биотоп, что ведет к изменению соотношения про- и противовоспалительных субстанций и способствует разрыву плодных оболочек [6, 14, 15]. Достоверных различий в состоянии новорожденных не обнаружено: оценка по шкале Апгар в группе 1 – $8,2 \pm 1,5$ балла, в группе 2 – $7,2 \pm 1,0$ балла ($p > 0,05$).

Заключение

Дополнительное введение препаратов прогестерона даже на фоне

корректированной серкляжем ИЦН обеспечивает отсутствие сократительной активности матки, что является обязательным условием пролонгирования беременности. В то же время для сохранения нормоценоза влагалищного биотопа и профилактики преждевременного излития околоплодных вод предпочтение следует отдавать пероральному приему гидрогестерона по сравнению с интравагинальным введением микронизированного прогестерона. 

Литература

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. 2012. № 8-2. С. 4–10.
2. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // РМЖ. 2014. Т. 22. № 1. С. 3–6.
3. Torricelli M., Conti N., Galeazzi L.R. et al. Epidemiology of early preterm delivery: relationship with clinical and histopathological infective parameters // J. Obstet. Gynaecol. 2013. Vol. 33. № 2. P. 140–143.
4. Междидова М.К., Тютюников В.Л., Кан Н.Е. и др. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 2. С. 116–120.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М., 2012.
6. Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э.Ю. и др. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т. 12. № 3. С. 12–18.
7. Practice bulletin No. 160: premature rupture of membranes // Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 127. № 1. P. 39–51.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010.
9. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М., 2016 // www.cr.rosminzdrav.ru.
10. Romero R., Goncalves L.F., Chaiworapongsa T. et al. Mechanisms of preterm labor and preterm premature rupture of the membranes // Textbook of perinatal medicine / ed. by A. Kurjak, F. Chervenak. 2nd ed. 2012. P. 1379–1393.
11. Helwick C. Vaginal progesterone does not prevent preterm birth // www.medscape.com/viewarticle/858675.
12. Schindler A.E., Carp H., Druckmann R. et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31. № 6. P. 447–449.
13. Dodd J.M., Jones I., Flenady V. et al. Perinatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7. CD004947.
14. Петров С.Н. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек и тактика ведения преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Т. 6. № 1. С. 50–52.
15. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза // Вестник РУДН. Серия Медицина (Акушерство и гинекология). 2011. № 6. С. 373–379.

Role of Progesterone Drugs in Prevention of Preterm Labor in Pregnant Women with Isthmic-Cervical Insufficiency

N.Yu. Katkova¹, O.I. Bodrikova¹, K.B. Pokusayeva¹, I.M. Bezrukova¹, O.I. Guseva¹, N.V. Lebedeva¹, Ye.S. Kuptsova², N.K. Ryzhova³

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy

² Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod

³ Dzerzhinsky Perinatal Center, Nizhny Novgorod Oblast

Contact person: Nadezhda Yuryevna Katkova katkova_nu@inbox.ru

The authors evaluated the effectiveness of the preterm delivery prevention in women with repeated pregnancy loss and isthmic-cervical incompetence by the use of micronized progesterone and modified progesterone (dydrogesterone). While oral administration of dydrogesterone in contrast to intravaginal introduction of micronized progesterone helped to keep normal biocenosis of vaginal biotope and to prevent premature discharge of amniotic fluid.

Key words: preterm labor, isthmic-cervical insufficiency, progesterone, dydrogesterone

акушерство