Актуальные проблемы репродуктивного здоровья

Невынашивание беременности на ранних сроках и преждевременные роды остаются одной из важных проблем современного акушерства в связи с высокими показателями репродуктивных потерь, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью недоношенных новорожденных. В рамках научных дискуссий по этим вопросам обсуждались возможности медикаментозной профилактики преждевременных родов с целью пролонгирования беременности, а также снижения вероятности осложнений со стороны матери и ребенка.

Профессор Ю.Э. Доброхотова

Невынашивание беременности на ранних сроках

Невынашивание беременности – это полиэтиологическое осложнение, которое может быть вызвано инфекционными, эндокринными, иммунологическими нарушениями. Еще одним распространенным фактором, нарушающим нормальное течение беременности на ранних сроках, является материнский стресс. При повышении уровня кортизола в организме риск прерывания беременности увеличивается приблизительно в 3 раза.

Профессор Российского национального исследовательского медицинского университета, д.м.н. Юлия Эдуардовна ДОБРОХОТОВА напомнила, что основным гормоном, способствующим пролонгированию беременности, является прогестерон, который контролирует сократительную способность матки, оказывает гестагенный, иммунологический, анксиолитический и токолитический эффекты. Важно понимать, что перечисленные преимущества свойственны только препаратам, биоидентичным эндогенному прогестерону (микронизированный прогестерон Утрожестан), и не свойственны другим производным прогестерона, отличающимся по строению и эффектам от эндогенного. Так, например, хорошо известный синтетический гестаген дидрогестерон обладает преимущественно только гестагенным действием и практически утрачивает все остальные эффекты.

Гестагенный эффект обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, успешную имплантацию эмбриона, полноценную функциональную активность трофобласта и процесс формирования плаценты, а также рост, развитие, васкуляризацию эндометрия.

5-альфа-метаболиты прогестерона оказывают анксиолитический эффект, воздействуют на ГАМК-рецепторы мозга, опосредованно снижают уровень кортизола и Th_1-цитокинов. Бета-метаболиты прогестерона обладают токолитическим воздействием: блокируют альфа-адренергическую и усиливают бета-адренергическую стимуляцию, снижают концентрацию рецепторов окситоцина, а также синтез простагландинов F2-альфа. Кроме того, прогестерон препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки в результате ремодулирования межклеточного вещества и содержания в нем коллагена.

Прогестерон также активирует материнскую иммунную устойчивость к плоду. Фетоплацентарная система из-за генетического вклада отца представляет собой иммунологически наполовину чужеродный трансплантат, вызывающий реакцию со стороны иммунной системы матери. Иммунный ответ организма матери на имплантацию плодного яйца может вызвать фатальный для плода иммунологический конфликт и привести к прерыванию беременности. Выделяют три пути иммунологического отторжения: опосредован-

ный Th-цитокинами, антителами, NK-клетками.

Th_1-цитокины (оказывающие провоспалительное действие) оказывают абортивное воздействие, а также обладают свойством активизации прямой протромбиназы, стимулируя тем самым так называемое сосудистое отторжение и самопроизвольный аборт. Под воздействием Th_1-цитокинов синтезируются симметричные (цитотоксичные) антитела. Эти антитела связываются с эмбриональными антигенами, активируют систему комплемента (Fs-структурой антител), стимулируют цитотоксические, фагоцитарные и клеточные реакции, что приводит к разрушению эмбриона. Th_1-цитокины также способствуют превращению NK-клеток в активную форму – LAK-клетки (лимфоцитактивированные киллеры).

При нормальном уровне прогестерона в организме женщины синтезируется адекватное количество прогестероиндуцируемого блокирующего фактора (progesterone induced blocking factor, PIBF), что обеспечивает сдвиг цитокинов в сторону Th_2 (оказывающих противовоспалительное действие). Под воздействием PIBF бета-лимфоциты синтезируют асимметричные антитела, которые скрывают антигены плода от распознавания иммунной системой матери. Асимметричные антитела не подходят по структуре к антигенам плода и поэтому не связываются с ними полностью. Следовательно, система комплемента не запускается, создаются условия для пролонгирования беременности. Кроме того, под воздействием PIBF не происходит трансформации NK-клеток в LAK-клетки, что также способствует нормальному течению и сохранению беременности. Таким образом, достаточный уровень прогестерона обеспечивает адекватный антиабортивный эффект PIBF при всех путях иммунологического отторжения эмбриона, что было подтверждено в клинических исследованиях. M.L. McCord и соавторы изучили течение беременности у 3674 пациенток в первом триместре с разными уровнями прогестерона[1]. Авторы выявили достоверное повышение частоты прогрессирования беременности у пациенток с нормальными значениями данного гормона.

Однако не всегда уровень прогестерона может предсказать исход беременности, поскольку существует так называемая функциональная блокада, при которой повышается экспрессия эндогенных антагонистов прогестерона и его рецепторов, снижается экспрессия рецепторов прогестерона, происходит переключение в изоформах прогестероновых рецепторов.

Р.И. Озерова и соавт. установили достоверное повышение в сыворотке крови ИФН-гамма в группах самопроизвольного прерывания беременности и у пациенток с угрозой прерывания беременности на ранних сроках по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью[2]. Было также определено достоверное снижение интерлейкина (ИЛ) 4 в первых двух группах по сравнению с контролем. При исследовании содержимого цервикального канала средние значения уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-1-бета, фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-6 были достоверно выше в группах с прерыванием беременности и угрозой прерывания беременности по сравнению с группой контроля.

Ж.А. Мандрыкина определила, что содержание аутоантител IgM и IgG к прогестерону в сыворотке крови у пациенток в группе с привычным невынашиванием беременности достоверно выше по сравнению со здоровыми беременными[3]. Авторами отмечено благоприятное воздействие прогестерона на лабораторные показатели, а также клинические проявления угрозы прерывания беременности в процессе терапии микронизированным прогестероном.

Главным аргументом в пользу применения биоидентичного эндогенному прогестерона является его безопасность для матери и плода. Метаанализ 15 исследований показал отсутствие достоверных различий в частоте нежелательных явлений со стороны матери и плода на фоне лечения прогестероном (Утрожестаном) в сравнении с плацебо[4]. Одновременно было показано достоверное снижение самопроизвольных выкидышей у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов – 0,38; 95% ДИ 0,20–0,70). 408 центров, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением (из них 185 в Западной Европе, 52 в США и Канаде), в 77% случаев назначали своим пациенткам именно вагинальный прогестроен. Важно, что синтетические гестагены (включая дидрогестерон) не фигурировали среди назначений репродуктологов в этих странах. Это свидетельствует о том, что репродуктологи считают вагинальную форму прогестерона наиболее приемлемым препаратом для лечения бесплодия и поддержания беременности на ранних сроках.

[1] *McCord M.L., Muram D., Buster J.E. et al.* Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity andsensitivity to obtain optimal test performance // Fertil. Steril. 2006. Vol. 66. № 4. P. 513–516.

[2] *Озерова Р.И., Доброхотова Ю.Э.* Неразвивающаяся беременность // Актуальные вопросы невынашивания беременности: сб. клинических лекций. М., 2007. С. 50.

[3] *Мандрыкина Ж.А.* Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы: автореф. … дис. канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.

[4] *Haas D.M., Ramsey P.S.* Progesterone for preventing miscarriadge // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 2. CD003511.

Назначение прогестерона в ранние сроки улучшает прогноз во второй половине беременности. Так, по данным О.А. Пустотиной, применение микронизированного прогестерона (Утрожестана) снижает риск угрозы прерывания беременности в 1,5 раза. Кроме того, параллельно снижается частота плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода[5]. Рекомендуемая эффективная доза микронизированного прогестерона (Утрожестана) в терапии угрозы невынашивания на ранних сроках составляет 400 мг вагинально с переходом на поддерживающую дозу 200 мг через 7–14 дней после купирования симптомов угрозы.

В заключение профессор Ю.Э. Доброхотова подчеркнула, что невынашивание беременности имеет большое социальное, психологическое и экономическое значение. В этой связи необходимо разработать современную эффективную схему выявления женщин с угрозой невынашивания, выявления групп риска по невынашиванию беременности и проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Эволюция подхода к ведению преждевременных родов

Э.Б. Да Фонсека

Стратегия ведения пациенток при угрозе преждевременных родов (ПР) определяется наличием или отсутствием симптомов ПР. Эдуардо Боргес ДА ФОНСЕКА (Бразилия), один из ведущих экспертов в мире по вопросам невынашивания беременности и профилактики преждевременных родов, отметил, что даже в отсутствие симптомов риск ПР высок у женщин с ПР в анамнезе, многоплодной беременностью или короткой шейкой матки (для исключения последнего фактора риска необходимо проведение трансвагинального УЗИ на 20-й неделе гестации). Если у женщины есть симптомы ПР – преждевременные родовые схватки, в первую очередь следует провести дифференциальную диагностику, чтобы избежать ненужных манипуляций и лечения. Необходимо оценить длину шейки матки и, по возможности, определить концентрацию фетального фибронектина. Что касается консервативной терапии при угрозе ПР, то еще в 1970-х гг. многочисленные исследования продемонстрировали роль прогестерона в сохранении беременности. Более того, оказалось, что на фоне применения прогестерона уменьшается доля младенцев, рождающихся с низкой массой тела[6].

Эффективность применения прогестерона для профилактики ПР была подтверждена и в более поздних исследованиях[7]. В исследовании под руководством Э.Б. да Фонсека приняли участие 142 женщины из группы высокого риска ПР (с ПР в анамнезе, иствико-цервикальной недостаточностью или пороками развития матки) на 24–26-й неделе беременности. Все пациентки ежедневно получали вагинальный прогестерон в дозировке 100 мг или плацебо. В ходе исследования было показано, что прогестерон по сравнению с плацебо наполовину снижает частоту ПР, уменьшает частоту схваток и улучшает ответ на бета-миметики. Способность прогестерона повышать эффективность токолитической терапии делает целесообразным его назначение даже пациенткам с недостаточно выраженным эффектом от терапии прогестероном.

Было проведено еще одно исследование, посвященное оценке применения вагинального прогестерона для профилактики ПР, в него были включены 150 женщин без симптомов ПР, но с наличием одного из следующих факторов риска: ПР в анамнезе, многоплодная беременность или порок развития матки. В ходе работы было установлено, что использование прогестерона снижает не только частоту ПР в группах высокого риска, но и частоту госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии (37,1% и 16,3% в группах плацебо и прогестерона соответственно)[8].

Имеются данные[9], указывающие на эффективность вагинального

[5] *Пустотина О.А.* Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 2. С. 51–54.

[6] *Keirse M.J.* Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990. Vol. 97. № 2. P. 149–154.

[7] *Da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H. et al.* Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. № 2. P. 419–424.

[8] *Cetingoz E., Cam C., Sakallı M. et al.* Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 283. № 3. P. 423–429.

[9] *De Franco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al.* Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 697–705.

назначения прогестерона беременным с угрозой ПР с короткой шейкой матки. Кроме уменьшения частоты ПР, в группе прогестерона достоверно снижалась частота развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных (5,3% против 29,6%) и частота госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии (15,8% против 51,9%). Если же госпитализация младенца все-таки происходила, срок ее существенно сокращался (1,1 дня против 16,5 дня).

Э.Б. да Фонсека руководил еще одним исследованием, посвященным применению прогестерона для профилактики ПР у пациенток с короткой шейкой матки (n = 250)[10]. В основной группе беременные получали микронизированный прогестерон в дозировке 200 мг, пациентки из группы контроля – плацебо. В группе прогестерона частота преждевременных родов снизилась на 44% по сравнению с группой сравнения.

Единственный фактор риска ПР, на который прогестерон не оказывает влияния, – многоплодная беременность. Рандомизированное исследование и метаанализ показали, что при двуплодной беременности прогестерон не предотвращает развитие ПР на сроке < 34 недель[11].

Э.Б. да Фонсека также рассмотрел возможности применения прогестерона у пациенток с симптомами ПР – преждевременными родовыми схватками. Бесспорно доказана как способность прогестерона снижать интенсивность сокращений миометрия, так и то, что он усиливает расслабляющее воздействие бета-миметиков на миометрий[12]. Однако для оценки целесообразности использования прогестерона на фоне токолитической терапии были проведены дополнительные исследования. Они показали достаточно высокую эффективность прогестерона как препарата для поддерживающей токолитической терапии после угрозы ПР. Кроме того, на фоне профилактического приема прогестерона улучшались и другие показатели: снижался риск развития респираторного дистресс-синдрома, уменьшалась доля новорожденных с низкой массой тела[13].

Вагинальный прогестерон как средство для предотвращения ПР включен в клинические рекомендации европейских, канадских и американских профессиональных ассоциаций, что также свидетельствует о хорошей изученности и целесообразности применения данного средства у беременных с риском ПР. Так, в рекомендациях Американского конгресса акушеров и гинекологов (2008) отмечено, что для профилактики повторных преждевременных родов прогестерон следует назначать женщинам с одноплодной беременностью, а также женщинам с самопроизвольными ПР из-за преждевременных родовых схваток или преждевременного разрыва плодных оболочек. Следует рассмотреть возможность назначения вагинального прогестерона женщинам без симптомов ПР со случайно обнаруженной очень короткой шейкой матки (менее 15 мм)[14]. Европейские рекомендации подчеркивают необходимость ранней профилактики ПР микронизированным прогестероном или 17-гидроксипрогестероном для предотвращения рецидивов у женщин с преждевременными родами в анамнезе[15]. Медицинское общество матери и плода (2012) также отмечает, что применение вагинального прогестерона сопровождается снижением риска ПР, перинатальной заболеваемости и смертности и может быть предложено женщинам с одноплодной беременностью, ПР в анамнезе и с короткой шейкой матки (определенной на 18–24-й неделе беременности)[16]. Таким образом, по мнению Э.Б. да Фонсека, прогестерон является многообещающим препаратом в плане предотвращения ПР. Микронизированный прогестерон вагинально (100–300 мг) 1–2 раза в день (на 16–36-й неделях беременности) рекомендован женщинам, входящим в группу риска ПР, а именно имеющим ПР в анамнезе, короткую шейку матки во второй половине беременности, с целью снижения риска ПР, перинатальной заболеваемости и смертности.

[10] *Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al.* Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 5. P. 462–469.

[11] *Norman J.E., Mackenzie F., Owen P. et al.* Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9680. P. 2034–2040.

[12] *Chanrachakul B., Broughton Pipkin F., Warren A.Y. et al.* Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. № 2. P. 350–359.

[13] *Borna S., Sahabi N.* Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 48. № 1. P. 58–63.

[14] Use of progesterone to reduce preterm birth / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 112. P. 963–965.

[15] *Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al.* Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011. Vol. 24. № 5. P. 659–667.

[16] Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice / Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V. Berghella // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 5. P. 376–386.