

Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики

В.Е. Радзинский

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Здоров'я України, № 1 березень 2013 р.

Преждевременные роды (ПР) – основная проблема перинатологии в РФ и в мире. По данным исследования Born Too Soon («рожденные слишком рано»), проведенного в 2012 г. при участии почти 50 организаций (включая Глобальный альянс по предотвращению преждевременных родов – GAPPs), как минимум каждый десятый ребенок (11,1%) рождается раньше положенного срока [1–3].

Для России актуальность этого вопроса существенно возросла в связи с переходом с января 2012 г. на новые медицинские критерии рождения в соответствии с критериями ВОЗ и приказом Минздрав-соцразвития РФ № 1687 от 27.12.2011 г. Ответ на вопрос, почему проблеме ПР и поиску возможностей для профилактики и снижения их количества уделяется столь значительное внимание на государственном уровне, очевиден. ПР являются основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости, на которую приходится 75–80% случаев смерти новорожденных, причем около 40% этих случаев происходит при родах <32 нед. У детей, рожденных недоношенными, вероятность умереть в течение неонатального периода более чем в 40 раз выше, чем у доношенных новорожденных. Несмотря на то что самый высокий риск приходится на детей, рожденных на более раннем гестационном сроке, повышенная смертность сохраняется даже у младенцев, рожденных между 32 и 36 нед беременности. У выживших детей ПР приводят к целому ряду неблагоприятных неонатальных исходов, включая хронические заболевания легких, тяжелую травму головного мозга, ретинопатию недоношенных, некротический энтероколит и неонатальный сепсис.

В последующем недоношенные дети находятся в группе повышенного риска моторных и сенсорных нарушений, трудностей в обучении и поведенческих проблем*. Несмотря на то что совершенствование неонатальных служб привело к повышению выживаемости даже глубоко недоношенных детей, основное влияние на сопутствующую смертность и заболеваемость может быть достигнуто только путем раннего выявления женщин с высоким риском ПР и следования эффективной стратегией по профилактике этого осложнения.

Традиционно антенатальный скрининг ранних самопроизвольных ПР основан на анализе материнских характеристик, таких как возраст, раса, курение, а главное – факт ПР в анамнезе. Тем не менее система оценки риска с учетом этих факторов, как было показано, имеет низкий уровень выявления и высокую частоту ложноположительных результатов.

Несмотря на подготовку к новым реалиям – ПР с 21 года, ни одно учреждение не озаботилось возможностью определения фетального фибронектина (FFN) как наиболее эффективного и информативного метода прогнозирования ПР. В 2013 г., судя по отсутствию этого метода в перечне утвержденных в РФ, изменения вряд ли произойдут. Тем ценнее оказались последние данные о цервикометрии, якобы не уступающей по результативности прогноза исследованию на FFN.

* Нельзя не процитировать академика В.Н. Серова: «Преждевременные роды – это когда всегда рождение большой матерью большого ребенка»



В.Е. Радзинский

Трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки (ШМ) в сроке 20–24 нед беременности, которому в Великобритании было подвергнуто почти 40 тыс. женщин, показало, что частота выявления женщин с высоким риском ПР при измерении длины ШМ составила 55% по сравнению с 38% при анализе материнских факторов. При использовании комбинации данных диагностических методик этот показатель достиг 69%. Однако 96–99% точности, сообщенных для FFN, этот метод не достигает.

Профилактика преждевременных родов

ПР могут быть вызваны множеством факторов, включая инфекции, сосудистые поражения, перерастяжение матки, нарушение механизмов аллогенного распознавания, стресс и другие патологические процессы (рис. 1). Известно, что для нормального развития беременности необходима повышенная активность эндогенного прогестерона, которая может напрямую способствовать снижению риска ПР за счет эндокринных и противовоспалительных механизмов. Кроме того, показано, что резкое падение уровня эндогенного прогестерона сопровождается началом родов. Это привело к многочисленным исследованиям по оценке эффективности экзогенного прогестерона для профилактики ПР.

Существует целый ряд признанных факторов риска самопроизвольных ПР, в том числе ПР в анамнезе, короткая ШМ по УЗИ во II триместре беременности и высокая концентрация FFN в вагинальном/цервикальном секрете. Длина ШМ, по данным УЗИ, является мощным и информативным прогностическим маркером ПР, более значимым, чем наличие ПР в анамнезе [4–5].

В недавно проведенном исследовании женщинам с высоким риском ПР (укороченная ШМ по данным трансвагинального УЗИ в сроке 20–25 нед беременности) назначали вагинальный прогестерон (Утрожестан® в дозе 200 мг на ночь ежедневно) или плацебо [6]. Это было многоцентровое исследование, в котором авторы проводили ультразвуковой скрининг для выявления пациенток с длиной ШМ, равной 15 мм и менее. 413 женщин с укороченной шейкой затем были рандомизированы на две группы, одна из них получала микронизированный прогестерон на ночь, а другая – плацебо. Авторы продемонстрировали снижение частоты ПР на 44% у женщин с короткой ШМ в группе Утрожестана® по сравнению с группой плацебо.

Обнадеживающие результаты III фазы проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового международного исследования в параллельных группах, проведенного в 2011 г., подтверждают роль прогестерона в профилактике ПР [7]. Результаты показали, что у женщин с короткой ШМ, по данным трансвагинального УЗИ в сроке 19–24 нед гестации, которые по-

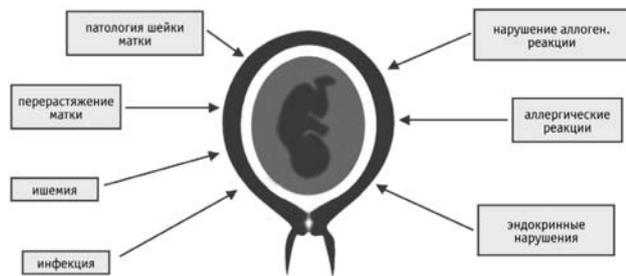


Рис. 1. Патологические процессы, запускающие ПР

лучали 8% вагинальный гель прогестерона, наблюдалось снижение частоты ПР до 33 нед на 45%. Более того, перинатальные исходы недоношенных детей были лучше по сравнению с таковыми в группе плацебо [6].

Похожие результаты были получены и при вторичном анализе рандомизированного клинического исследования эффективности вагинального прогестерона у женщин с ПР в анамнезе, у которых измеряли длину ШМ [8].

В последнее время появляется все больше доказательств того, что введение прогестерона снижает частоту самопроизвольных ПР у женщин группы высокого риска с данной патологией в анамнезе. В двух ранних исследованиях сравнивали ежедневное применение вагинальных суппозиториях с прогестероном (по 100 мг) или плацебо в сроке 24–34 нед гестации и еженедельные внутримышечные инъекции 17-гидроксипрогестерона (250 мг) или плацебо начиная с 16–20-й недели беременности и до 36-й недели гестации. Эти исследования показали, что оба способа введения прогестерона значимо снижают вероятность ПР у женщин с высоким риском, и это было подтверждено последующим метаанализом [9]. Еще одно исследование по оценке эффективности профилактического введения вагинального прогестерона в группах высокого риска показало статистически значимые различия по частоте ПР между группами плацебо и прогестерона (45,7 против 25% соответственно) [10].

В этом исследовании в группе плацебо в сроке до 37 нед рожало больше женщин (57,2%), чем в группе прогестерона (40%). Однако не было выявлено значимых различий в показателях по неонатальной смертности между группами плацебо и прогестерона. **Важно отметить, что согласно последним рекомендациям комитета Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) всем женщинам со спонтанными ПР в анамнезе для профилактики рецидива необходимо добавлять препараты прогестерона [11].**

Появляется все больше доказательств того, что введение прогестерона снижает частоту самопроизвольных ПР у женщин группы высокого риска, в частности с ПР в анамнезе.

В целом, имеющиеся данные четко подтверждают роль прогестерона в профилактике ПР.

Может ли прогестерон улучшить неонатальные исходы?

Результаты прошедших исследований обнадеживают в отношении улучшения неонатальных исходов при применении прогестерона в качестве профилактики ПР у пациенток группы риска, но научные изыскания продолжаются и в данный момент. Примером этого является независимое исследование ОРРТИМУМ с участием 1200 пациенток, которое, как ожидается, позволит ответить на ряд ключевых вопросов [12]. Исследование ОРР-ТИМУМ является многоцентровым рандомизированным контролируемым ис-

следованием по оценке положительного влияния профилактического введения вагинального натурального прогестерона (Утрожестана®) в дозе 200 мг ежедневно на частоту ПР в сроке 22–34 нед беременности. В дополнение к первичной оценке акушерских исходов, таких как продолжительность беременности и частота ПР, в исследовании оцениваются неонатальные исходы (смертность, тяжелые осложнения, когнитивные и нейросенсорные показатели развития детей в течение первых двух лет жизни) в зависимости от использования/неиспользования прогестерона в разные сроки беременности. В исследовании согласились участвовать 30 центров в Великобритании с общим числом родов 140 тыс. в год. Набор пациенток закончился в конце 2011 г., а неонатальное наблюдение будет продолжаться до февраля 2013 г.

Современная тактика по профилактике преждевременных родов

Помимо чрезвычайно важной оценки влияния на ПР и неонатальные исходы, исследование ОРРТИМУМ направлено на изучение того, насколько профилактика прогестероном у женщин с высоким риском ПР эффективна с экономической точки зрения. Недавно проведенное исследование по экономической эффективности показало, что **универсальный ультразвуковой скрининг длины ШМ и лечение вагинальным прогестероном являются самой экономически выгодной стратегией при лечении ПР [13].** В другом исследовании сравнивалась эффективность затрат при двух разных стратегиях: отсутствие рутинного скрининга длины ШМ и однократное рутинное трансвагинальное измерение длины ШМ в 18–24 нед беременности с последующим назначением вагинального прогестерона при длине ШМ <15 мм [14]. Это исследование также показало, что рутинный скрининг длины ШМ и использование вагинального прогестерона оказались лучшей стратегией, чем стандартный подход.

Прогестерон для профилактики преждевременных родов: что это значит?

В целом, имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что прогестерон играет важную роль в профилактике ПР. Эта точка зрения подтверждается результатами недавнего метаанализа, проведенного коллективом авторов во главе с Роберто Ромеро, который предоставил убедительные доказательства пользы от использования вагинального прогестерона для профилактики ПР и неонатальной заболеваемости/смертности у женщин с укороченной ШМ по данным УЗИ (рис. 2) [15]. **Вагинальный прогестерон эффективен как при наличии, так и при отсутствии ПР в анамнезе и укороченной ШМ. Важно отметить, что проведенный анализ показал отсутствие какого-либо очевидного риска.**

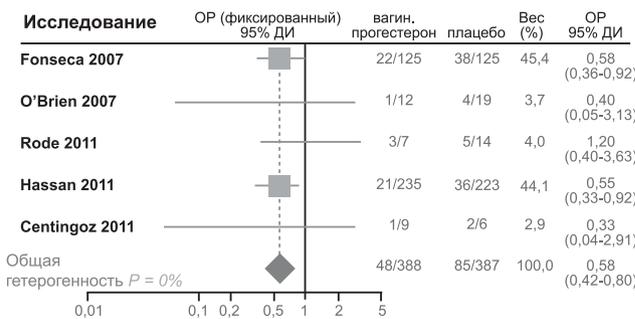


Рис. 2. Влияние вагинального прогестерона на частоту ПР в сроке <33 нед беременности [15]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blencowe H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // Lancet 2012; 379: 2162–72.
2. Dodd J.M. et al. The role of progesterone in prevention of preterm birth // Int J Womens Health 2009; 1: 73–84.
3. Mohangoo A.D. et al. Gestational Age Patterns of Fetal and Neonatal Mortality in Europe: Results from the EuroPeristat Project. PLoS One. 2011; 6 (11): e24727.
4. Hassan S.S. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with asonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Jul; 38 (1): 18–31.
5. Behrman R.E. et al. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention // Nat Inst Med 2007.
6. Fonseca E.B. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N Engl J Med. 2007; 357: 462–469.
7. Hassan S.S. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with asonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38: 18–31.
8. DeFranco E.A. 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, doubleblind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 697–705.
9. Errol R. Norwitz, Aaron B. Caughey, Progesterone Supplementation and the Prevention of Preterm Birth // Rev Obstet Gynecol. 2011; 4 (2): 60–72.
10. Cetingoz E., Cam C., Sakalli M., Karateke A., Celik C., Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 423–9.
11. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth // ObstetGynecol 2008; 112: 963–965.
12. www.opptimum.org.uk
13. Cahill A.G. et al. Universal Cervical Length Screening and Treatment with Vaginal Progesterone to Prevent Preterm Birth: A Decision and Economic Analysis // Am J Obstet Gynecol. 2010; 202 (6): 548.e1–548.e8.
14. Werner E.F., Han C.S., Pettker C.M. et al. Universal cervical length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis // Ultrasound ObstetGynecol 2011; 38: 32–7.
15. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomaticsonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // Am J ObstetGynecol 2012; 206: 124.e1–19.

Статья поступила в редакцию 11.04.2013