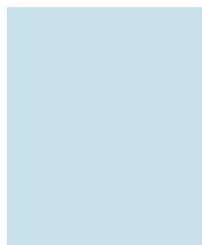


# горячие новости 2012 года

Комментарии к метаанализу «Вагинальный прогестерон у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре...»



**Автор:** Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Москва)

**Копирайтинг:** Татьяна Рябинкина, канд. мед. наук (Светлана Маклецова)

Целесообразность назначения прогестерона при угрозе прерывания беременности поздних сроков никогда не вызывала столь ожесточённых споров, как, например, прогестерон-опосредованное пролонгирование ранних сроков гестации. Оно и понятно — этиотропная направленность такой терапии вполне очевидна (вводим главный гормон беременности!), а каждый день и час, проведённый плодом в утробе матери, повышает его шансы на благоприятный исход гестации.

Тем не менее опираться лишь на логику, назначая лекарственные средства в акушерстве, довольно рискованно, поэтому вопрос о качественных клинических исследованиях, подтверждающих «патогенетически оправданную» терапию, всегда стоит довольно остро.

2012 года дискуссии о целесообразности интравагинального применения микронизированного прогестерона во II триместре беременности можно закрывать: метаанализ авторской группы под руководством канадского учёного Роберто Ромеро (Roberto Romero), объединивший результаты пяти рандомизированных исследований и более 770 беременных с бессимптомным укорочением шейки матки (менее 25 мм по данным УЗИ), совершенно бесспорно доказал клиническую эффективность назначаемого средства.

Отныне в этом вопросе сформирована долгожданная доказательная база, которой и посвящена настоящая статья.

## Главный фигурант

Прогестерон по праву называют главным гормоном, необходимым для сохранения и прогрессирования беремен-

ности. Его физиологические эффекты многообразны.

В **эндомиетрии** он обеспечивает секреторную трансформацию, угнетает эстрогенозависимую пролиферацию, стимулирует секрецию эндометриальными железами богатой гликогеном слизи, разрыхляет субглангулярную строму при подготовке к имплантации blastocyst, вызывает необходимую иммуносупрессию.

Прогестерон влияет и на **миометрий**. В I триместре он блокирует утеротоническое действие простагландинов и снижает чувствительность миометрия к окситоцину. Порог возбудимости мышечных волокон увеличивается, что обеспечивает физиологический покой тела матки и в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах действие прогестерона дополняется торможением сократительной деятельности матки

[ Прогестерон увеличивает порог возбудимости мышечных волокон, что обеспечивает физиологический покой матки и способствует вынашиванию беременности. ]

благодаря блокаде  $\alpha$ -адренергических рецепторов, что резуль-тируется истинным токолитическим эффектом.

Некоторые влияния прогестерона при беременности опосредованы прогестерон-индуцируемым блокирующим фактором — PIBF, который ответствен за иммунную то-лерантность. Именно выработка PIBF предотвращает от-торжение плода с наполовину чужеродным генетическим материалом. Иммунная толерантность напрямую зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов — патологические сдвиги этого баланса запу-скают каскад морфологических изменений в шейке матки и формируют угрозу преждевременных родов<sup>1,3,9,10,13,14,22</sup>. Особенно уместны иммуномодулирующие свойства проге-стерона при латентно протекающем эндометрите, которым страдает, по эпидемиологическим данным, каждая десятая женщина репродуктивного возраста<sup>22,23</sup>.

[ Уменьшение длины шейки матки служит наилучшим прогностическим маркером угрозы прерывания бере-менности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов. ]

Вне беременности прогестерон синтезируется в основ-ном жёлтым телом — в количестве до 25 мг/сут. На ранней стадии эмбриогенеза трофобласт вырабатывает ХГЧ, под действием которого жёлтое тело начинает заметно активнее синтезировать прогестерон — защитный механизм, предот-вращающий отторжение эндометрия. Важен прогестерон и для самого плода — гормон служит основным субстратом, преобразующимся в стероиды: эстрогены, андрогены, альдо-стерон и некоторые другие.

Ещё в 1974 году в «Британском медицинском журна-ле» были опубликованы данные о достоверном сокращении сывороточной концентрации прогестерона у беременных с преждевременными родами<sup>7</sup>. Тот же результат был получен в российском исследовании у женщин с отягощённым аку-шерско-гинекологическим анамнезом, угрозой плацентарной недостаточности и прерывания беременности, выявленной при морфологическом исследовании плаценты<sup>2</sup>. В последние годы было доказано, что укорочение и «созревание» шейки матки свя-заны именно со снижением уровня прогестерона<sup>10,13,14,17,21</sup> (кстати, именно на этом основан эффект антигестагена мифепристона в технологии программированных родов).

Уменьшение длины шейки матки служит наилучшим про-гностическим маркером угрозы прерывания беременности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов<sup>4,5,11,12</sup>.

## Дизайн работы

Эффективность вагинального прогестерона для предотвраще-ния преждевременных родов при укороченной шейке матки продемонстрирована во многих исследованиях<sup>1–4,6,8,11,12,15,16</sup>,

однако полноценная доказательная база для обоснования на-значения микронизированного прогестерона во второй поло-вине беременности появилась лишь в феврале 2012 года.

Именно тогда исследовательской группой под руковод-ством Роберто Ромеро (Roberto Romero, Детройт) и Кипроса Николаидеса (Kyrgos Nicolaidis, Лондон; Фонд фетальной медицины) были опубликованы результаты систематиче-ского обзора и метаанализа данных по интравагинальному применению прогестерона у беременных с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре<sup>18</sup>. Главный вопрос метаанализа заключался в том, насколько интравагинальное применение прогестерона во II триместре у женщин с бес-симптомным укорочением шейки матки снижает риск прежде-временных родов (а следовательно, неонатальную заболевае-мость и смертность).

В анализ вошли пять рандомизированных контроли-руемых многоцентровых исследований, в ходе которых у 56 711 женщин на сроке 16–24 нед гестации был прове-дён трансвагинальный ультразвуковой скрининг для оценки длины шейки матки. У 1146 (2%) беременных было зафик-сировано бессимптомное укорочение шейки матки до 25 мм и менее; в итоговый метаанализ были включены 775 женщин и 827 новорождённых. Сравнивали две итоговые группы: 388 беременных с бессимптомным укорочением шейки мат-ки, использовавших интравагинально микронизированный прогестерон для профилактики преждевременных родов, и 387 женщин, получавших плацебо.

В двух из пяти анализируемых исследований назначали микронизированный прогестерон в капсулах для интрава-гинального введения и вагинальные суппозитории с дози-ровочной 200 мг/сут<sup>11,16</sup>, ещё в двух работах интравагинально применяли прогестерон-гель в дозе 90 мг/сут<sup>8,12</sup> и в одном исследовании — вагинальные суппозитории прогестерона в дозе 100 мг/сут<sup>6</sup>. В двух исследованиях лечение начинали в 24 нед беременности<sup>6,11</sup>, в двух — между 20 и 23 нед<sup>12,16</sup>, а в одном — между 18 и 22 нед гестации (см. рис.)<sup>8,15</sup>. В трёх исследованиях женщины получали препарат до 34 нед<sup>6,11,16</sup>, а в двух других — до 36 нед беременности<sup>12,15</sup>.

Результаты метаанализа показали, что терапия вагиналь-ным прогестероном у беременных с укорочением шейки мат-ки сопровождалась достоверным и существенным снижением частоты преждевременных родов и улучшением показателей неонатальной заболеваемости и смертности.

## Результаты как достижение

Основные итоги исследования были опубликованы в American Journal of Obstetrics and Gynecology<sup>18</sup>. Результаты интраваги-нального лечения прогестероном женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре авторы суммиро-вали следующим образом.

- Интравагинально введённый прогестерон существен-но (на 42%) снижает частоту преждевременных родов на сроке до 33 нед (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,42–0,8).
- Значительно уменьшает риск преждевременных родов до 35 нед — на 31% (отношение рисков 0,69; 95% ДИ

# инфографика

0,55–0,88), а также до 28 нед беременности — на 50% (отношение рисков 0,5; 95% ДИ 0,30–0,81).

- Несомненно сокращает частоту респираторного дистресс-синдрома новорождённых (6,1% по сравнению с 12,5% в группе плацебо; отношение рисков 0,48; 95% ДИ 0,30–0,76).
- Значимо снижает (на 43%) суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81).
- Существенно сокращает частоту перевода новорождённых в отделение интенсивной терапии (20,7% по сравнению с 29,1%; отношение рисков 0,75; 95% ДИ 0,59–0,94) и применения им ИВЛ (8,5% по сравнению с 12,3%; отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,44–0,98),
- Значительно сокращает частоту рождения детей с массой тела менее 1500 г (8,8% по сравнению с 16,5%; отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80).



[ Вагинальный прогестерон достоверно снижает частоту преждевременных родов: на 42% — на сроке до 33 нед, на 31% — до 35 нед гестации. ]

При этом отмечены такие небезыңтересные особенности интравагинального применения микронизированного прогестерона.

- Не выявлено существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений у матери (13,8% по сравнению с 13,4%); с одинаково **низкой** частотой в обеих группах женщины прекращали лечение в связи с развитием побочных явлений (2,6% в обеих группах). Число врождённых аномалий развития также не различалось (1,5% по сравнению с 1,7%), равно как и встречаемость нарушений нервно-психического развития детей в возрасте 18 мес (3,8% по сравнению с 3,7%).
- У беременных двойней также отмечена тенденция к снижению частоты преждевременных родов до 33 нед геста-

ции, статистически, однако, незначимая; при этом зарегистрировано существенное падение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности (суммарное отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,29–0,93).

- Уменьшение частоты преждевременных родов и суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности наблюдалось у женщин, как не имеющих, так и имеющих преждевременные роды в анамнезе (относительный риск 0,60, 95% ДИ 0,39–0,92 в сравнении с 0,54, 95% ДИ 0,30–0,98).
- Не было выявлено различия в эффективности применяемых доз вагинального прогестерона (90–100 мг/сут либо 200 мг/сут).

Дополнительно метаанализ показал, что рутинная скрининговая оценка длины шейки матки и при необходимости лечение вагинальным прогестероном представляют собой эффективную **экономическую** стратегию предотвращения преждевременных родов, а значит, неонатальной заболеваемости и смертности. У каждых 100 000 женщин скрининг и последующая терапия способны предотвратить 22 случая неонатальной смертности или тяжёлых неврологических нарушений у новорождённого, что позволит сэкономить около \$19 млн<sup>4,20</sup>.

Таким образом, настоящим метаанализом сформирована необходимая доказательная база для назначения препаратов прогестерона во второй половине беременности. Вагинальный микронизированный прогестерон при укороченной шейке матки эффективно предотвращает преждевременные роды, а также снижает неонатальную заболеваемость и смертность; при этом каких-либо данных о риске такой терапии для матери и новорождённого не получено.

Результаты опубликованного метаанализа позволяют его авторам рекомендовать всем беременным в сроке 19–24 нед проводить трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки. Женщинам с укорочением шейки матки ( $\leq 25$  мм) показан микронизированный прогестерон интравагинально в дозе 90–100 мг/сут с 20 до 36 нед беременности.



В заключение о конкретике российской действительности.

В России микронизированный прогестерон («Утрожестан») для интравагинального применения у беременных зарегистрирован, однако в соответствии с «Формуляром лекарственных средств в акушерстве и гинекологии» (2011) длительность его назначения ограничена I и II триместрами беременности.

Тем не менее возможность использовать его на более поздних сроках всё же существует: для этого необходимо получить информированное согласие пациентки и руководствоваться соответствующим Приказом и Методическим письмом по преждевременным родам Минздравсоцразвития РФ №15–4/10/2–12700 от 16.12.2011, разрешающим применение микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов на более поздних сроках. **SP**

# Модуль Утрожестан