

# ЭКСПЕРТНЫЙ МИТИНГ В РИМЕ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ПРОБЛЕМАМ АКУШЕРСТВА И РЕПРОДУКТОЛОГИИ



Во время конгресса Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в Риме, прошедшего в октябре 2012 г., состоялось совещание экспертов, посвященное проблемам акушерства и репродуктологии, освещению последних данных и инновационных подходов и тактик лечения наиболее актуальных патологий. В экспертном митинге приняли участие ведущие международные акушеры-гинекологи из разных стран мира (Великобритания, США, Италия, Бельгия). Их доклады были посвящены наиболее актуальным и непростым вопросам акушерства и гинекологии, а также новейшим направлениям в репродуктивных технологиях.

Интересный и современный формат мероприятия в виде интерактивного тестирования, с одной стороны, поддерживал постоянный интерес, с другой – позволял ощутить себя причастным к мнению других коллег и обсудить наиболее насущные вопросы.

Директор Центра перинатальной и репродуктивной медицины университета г. Перуджи, почетный генеральный секретарь FIGO, профессор Gian Carlo Di Renzo (Италия) открыл мероприятие докладом «Факторы риска преждевременных родов: идентификация имеет принципиальное значение для профилактики».

Ежегодно умирает более 1 миллиона недоношенных детей (рис. 1). 75% случаев перинатальной смертности и 50% случаев отдаленной заболеваемости связаны с преждевременными родами (ПР). Медицинские и экономические последствия ПР:

- ⇒ 33% случаев слепоты у детей;
- ⇒ примерно 50% случаев ДЦП;
- ⇒ ведущая причина перинатальной смертности.

В настоящее время накапливаются данные, что недоношенность связана с развитием ряда заболеваний во взрослом возрасте, в том числе сердечно-сосудистых.

К акушерским факторам, предрасполагающим к ПР, относятся:

- ⇒ ПР при предыдущей беременности или невынашивание плода во втором триместре;
- ⇒ конизация шейки матки в анамнезе;
- ⇒ короткий интервал между беременностями;
- ⇒ беременность у многократно рожавших женщин;
- ⇒ ПР в семейном анамнезе.

Риск ПР у матерей, рожденных недоношенными, выше по сравнению с рожденными в срок (отношение шансов [ОШ] 1, 18). Национальная статистика Швеции показывает, что

вероятность преждевременного рождения мальчиков выше, а доля новорожденных мужского пола в гестационном сроке 23–32 недели составляет 55–60%. Смертность в неонатальном периоде после родов в данном гестационном сроке также выше у мальчиков. В 1993 году средний годовой показатель смертности (для всех гестационных сроков) в Швеции достигал 5,4% для мальчиков и 4,1% для девочек. Различия младенческой смертности (на первом году жизни) наиболее выражены у глубоко недоношенных детей (роды в сроке 23–24 недели), составляя 62% у мальчиков и 38% у девочек. При этом выброс катехоламинов в родах – важная защитная реакция плода на гипоксию (Di Renzo, 2007).

Проведенное в Италии обследование с целью анализа факторов риска ПР показывает, что прежде неизвестным фактором риска оказалось кесарево сечение, которым завершилась предыдущая беременность; в этом случае ОШ преждевременного возникновения родовой деятельности составляет 2,9. Аборты в анамнезе, работа, сопровождающаяся физической нагрузкой, и высокий индекс массы тела также повышают риск ПР.

Фетальный фибронектин и мониторинг длины шейки матки – два наиболее прогностически значимых фактора ПР.

**Ввиду того, что ПР – это событие, а не заболевание, в данном контексте может быть целесообразно заменить термин «диагностика» термином «выявление».**

Развитие спонтанной родовой деятельности является признаком начавшихся ПР и требует выбора принципиальных тактических подходов к их ведению. Основополагающий и существенный момент – идентификация ПР. При подозрении на развитие спонтанной преждевременной родовой деятельности необходимо скрупулезно определить срок гестации, точность ожидаемой даты родов, поскольку эта оценка влияет на выбор тактики проводимых мероприятий.



**GIAN CARLO  
DI RENZO**

профессор, директор  
Центра перинатальной  
и репродуктивной медицины  
университета г. Перуджи,  
почетный генеральный  
секретарь FIGO, Италия

ПР – синдром, степень которого зависит от временных сроков, а не характерного клинического фенотипа.

Прерывание беременности в сроке менее 20 недель, своевременные роды в сроке 37–38 недель и ПР в сроке 20–36 недель имеют ряд общих этиологических и прогностических факторов, ввиду чего подобное разграничение носит искусственный характер и должно быть подвергнуто пересмотру.

Основная потребность заключается в адекватной классификации ПР, отказе от традиционных концепций гестационных сроков и признании **большей значимости зрелости плода, по сравнению с гестационным возрастом.**

Согласно последним международным данным, лечение прогестероном является одним из важнейших медицинских подходов, направленных на предотвращение ПР в популяциях с повышенным риском.

Сочетание иммуномодулирующего и токолитического эффектов прогестерона способствуют продлению беременности. **Иммуномодулирующий эффект прогестерона** осуществляется посредством воздействия прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который способствует иммунологической толерантности к генетически несовместимому плоду и обеспечивают успешное сохранение беременности (рис. 2). На фоне низкого уровня прогестерона синтезируется недостаточное количество ПИБФ и запускается цитотоксическая, воспалительная, проабортивная реакция с дальнейшим прерыванием беременности.

**Прогестерон играет ключевую роль в эндокринной регуляции сократительной активности миометрия.**

Активность прогестерона, препятствующая сокращению матки, противостоит действию ряда гормонов, включающих окситоцин, эстрадиол и простагландины, создавая регулируемое и сбалансированное состояние в период беременности.

Анализ последних данных позволил включить рекомендации по назначению вагинального микронизированного прогестерона в Руководство Европейской ассоциации перинатальной медицины по ведению спонтанных ПР (2006).

Комбинированное применение препаратов прогестерона с токолитическими средствами вполне обосновано, поскольку он не только обладает собственной токолитической активностью, но и усиливает действие  $\beta$ -адреномиметиков (Di Renzo et al., 2005), что позволяет снизить их дозу во время токолитической терапии и повысить ее безопасность для матери и плода.

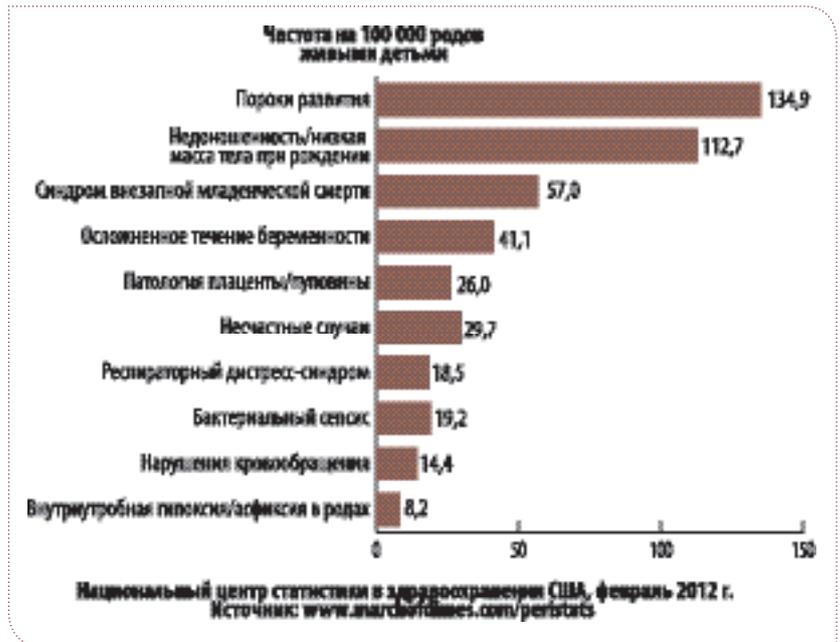


РИС. 1.  
10 ОСНОВНЫХ ПРИЧИН МЛАДЕНЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В США (2007)



РИС. 2.  
ПРОГЕСТЕРОН-ИНДУЦИРУЕМЫЙ БЛОКИРУЮЩИЙ ФАКТОР – СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМАМИ

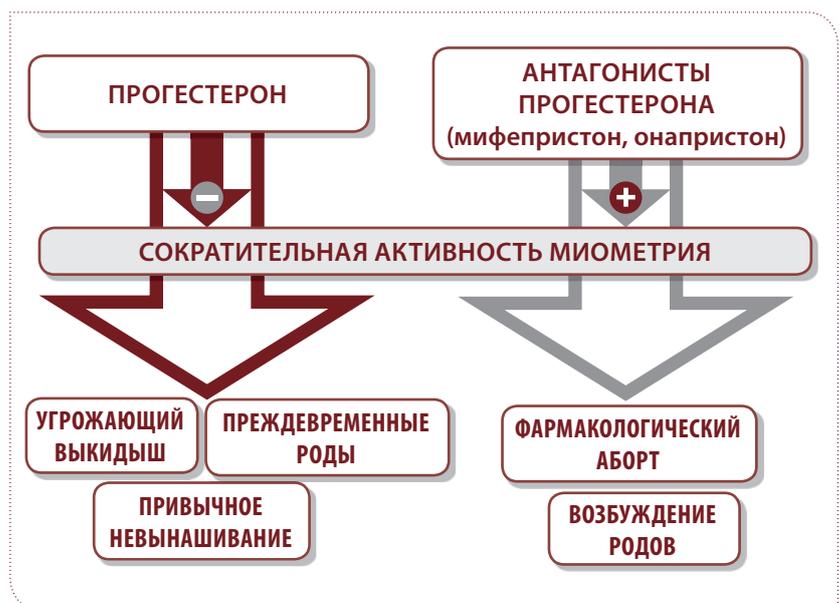


РИС. 3.  
ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### Выводы, которыми закончил свое выступление профессор:

- выявление пациенток в группе риска ПР имеет решающее значение;
- следует принимать во внимание новые факторы риска (возраст, пол плода, психосоциальный стресс, кесарево сечение в анамнезе и т. д.);
- фетальный фибронектин и измерение длины шейки матки с помощью УЗИ – наиболее точные тесты для выявления пациенток группы риска;
- профилактическое действие прогестерона в отношении ПР у пациенток различными факторами высокого риска объясняется его физиологическими и фармакологическими эффектами.



В докладе профессора **Sonia S. Hassan** (факультет медицины университета Уэйна, женская клиника при университете Уэйна, Медицинский центр Детройта, США) «Не все прогестины одинаковы: биоэквивалентный прогестерон в сравнении с синтетическими прогестинами» были озвучены последние данные мета-анализов с применением прогестерона для профилактики ПР.

Свое выступление профессор начала с истории открытия прогестерона, а также процитировала журнал «Science» от 1935 года, где приняли решение о том, что гормон желтого тела следует называть

только прогестероном, так как до этого встречался ряд других названий. Кроме того, в 1939 году, за выделение прогестерона в чистой форме из желтого тела была получена Нобелевская премия. Биоидентичный прогестерон

Далее докладчица изложила историю изучения прогестерона в профилактике ПР. В частности, в 1990-х годах доктор Марк Кирсе провел системный анализ средств по предотвращению ПР. Ученый обнаружил, что отмечалось уменьшение случаев ПР (на сроке < 37 недель). В 2003 году в одном из исследовательских центров Бразилии, в котором наблюдались пациентки со спонтанными ПР в анамнезе, доктор Фонсека использовал введение вагинального прогестерона (утрожестан 100 мг на ночь с 24-й по 34-ю неделю беременности). Было получено снижение риска ПР в группе прогестерона в 2 раза после 37 нед (13,8 против 27,5%) и почти в 7 раз реже ПР были отмечены в более ранние сроки до 34 недели гестации (2,8 против 18,6%).

Примерно в то же время в США доктор Мейс и его коллеги изучали эффект инъекционной формы прогестерона.

Исследование группы пациенток с короткой шейкой матки выявило, что эта особенность матки и является наиболее серьезным показателем риска ПР. В 2007 году группа докторов с участием Фонсека и Николаудис занялась изучением этой проблемы. Ученые провели скрининг более 30 тыс. пациенток и отобрали 414 женщин с длиной шейки матки 15 мм и короче на сроке беременности от 22 до 24 недель. **Рандомизированные пациентки получали по 200 мг натурального прогестерона (утрожестан) на ночь вагинально, с 24-й по 34-ю неделю беременности.** Исследователями были получены результаты, свидетельствующие об уменьшении случаев ПР ранее 34-й недели беременности с 34 до 19 %, что составляет снижение на 44% количества случаев ПР ранее 34-й недели беременности.

Докладчица отметила, что в 2011 году их исследовательская группа изучала подобную проблему касательно вагинальной формы прогестерона. В исследовании принимали участие пациентки на 19–23 неделе беременности с длиной шейки матки от 10 до 20 мм.

**Исследование было проведено в 44 центрах по всему миру, а пациентки были стратифицированы как по наличию ПР в анамнезе, так и по исследовательским центрам (рис. 4).** Распределение по группам для получения терапии составляло 1 : 1, все так же была использована натуральная, биоидентичная форма прогестерона в форме геля, вводимого вагинально. Главным ожидаемым результатом научного исследования было **уменьшение случаев ПР ранее 33-й недели беременности, а вторичным ожидаемым результатом было уменьшение заболеваемости и смертности новорожденных, а также суммарная оценка заболеваемости и смертности новорожден-**

### SONIA S. HASSAN

профессор, факультет медицины университета Уэйна, женская клиника при университете Уэйна, Медицинский центр Детройта, США



РИС. 4. МЕЖДУНАРОДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: 44 ЦЕНТРА ВО ВСЕМ МИРЕ (37 УНИВЕРСИТЕТСКИХ ЦЕНТРОВ)

представлен в виде различных форм (капсулы, свечи, гель и другие формы для вагинального применения).

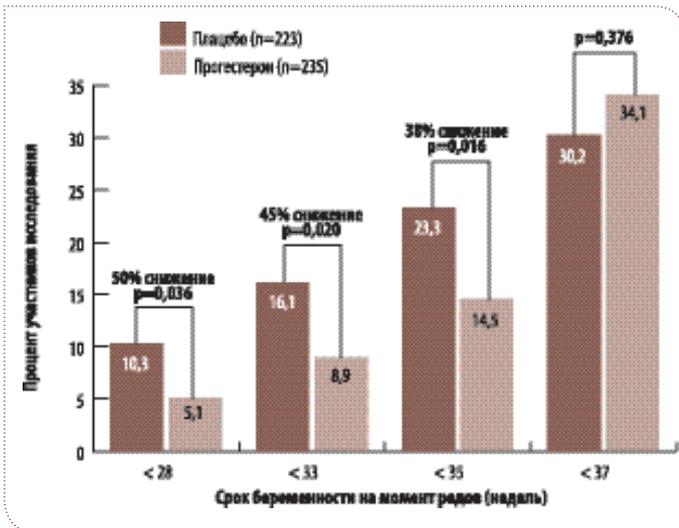


РИС. 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ ПР

ных. Дополнительно была проведена оценка других второстепенных результатов исследования.

После скрининга более 30 тыс. пациенток были отобраны и рандомизированы 465 пациенток, разделенных на группу приема прогестерона и приема плацебо.

Касательно главного ожидаемого результата: **наблюдалось существенное снижение (на 45%) количества случаев ПР ранее 33-й недели** среди женщин, получавших прогестерон вагинально (рис. 5). Среди пациенток с риском ПР до 35-й недели беременности было отмечено существенное снижение риска ПР (38% для беременности менее 35 недель). Для самого малого срока беременности (28 недель) **наблюдалось существенное снижение риска ПР на 50% ранее 28 недель беременности.**

Что касается неонатальных результатов, респираторный дистресс-синдром снизился на 61% в группе женщин, принимавших прогестерон, по сравнению с женщинами, которые его не принимали.

Кроме того, в группе, получавшей прогестерон, было меньшее количество детей, родившихся с массой менее 1,5 кг, чем в группе пациенток, которые его не получали.

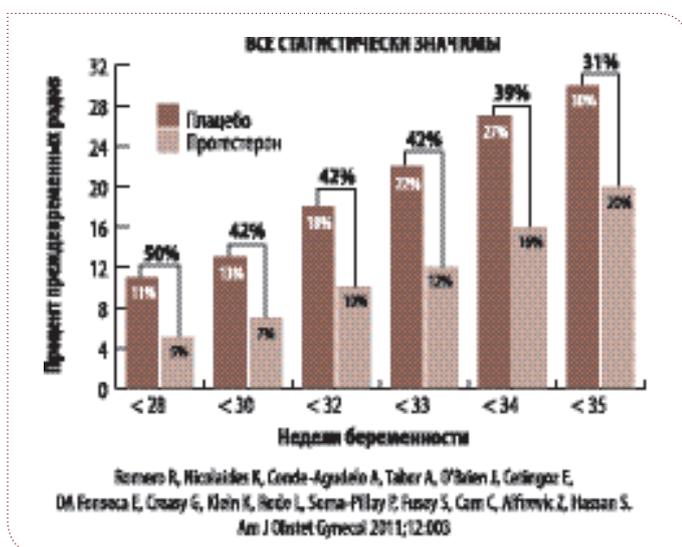


РИС. 6.

ВЛИЯНИЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА ПР

Интересен результат, свидетельствующий о 80% приверженности к лечению у пациенток. Кроме того, у прогестерона был тот же профиль нежелательных явлений, что и у плацебо, и не было отмечено ни одного случая опасности или нежелательных побочных эффектов при использовании прогестерона вагинально.

Однако после проведения исследования некоторые вопросы остались неотвеченными, например:

- ⇒ Эффективен ли прогестерон для пациенток с ПР в анамнезе?
- ⇒ Эффективен ли прогестерон для снижения неонатальной заболеваемости и смертности?
- ⇒ Эффективен ли прогестерон при многоплодии?

Для этого была приглашена к сотрудничеству группа исследователей во главе с доктором Ромеро, которые провели мета-анализ индивидуальных данных пациенток. Среди участников исследования были доктора Ромеро и Николаудис в качестве руководителей группы, а также несколько докторов из Европы и США. Ученые провели масштабное исследование, основанное на данных ряда центров по всему миру. Критерием включения исследования в мета-анализ было то, что это должно быть рандомизированное клиническое исследование вагинального прогестерона в сравнении с плацебо, проводимое среди женщин с бессимптомным укорочением шейки матки (25 мм и менее) во втором триместре для одно- или многоплодной беременности.

Этот мета-анализ включал пять клинических исследований. Все исследования характеризовались низким уровнем риска необъективности и вместе они охватывали 775 женщин и 827 плодов.

Главный ожидаемый результат исследования продемонстрировал снижение на 42% количества ПР на сроках менее 33-й недели беременности (рис. 6).

К тому же, важно отметить, что такие неонатальные результаты, как госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, респираторный дистресс-синдром, механическая вентиляция, комплексная неонатальная заболеваемость и смертность, а также количество новорожденных с весом менее 1,5 кг было значительно ниже у женщин и детей женщин, принимавших прогестерон вагинально (рис. 7).

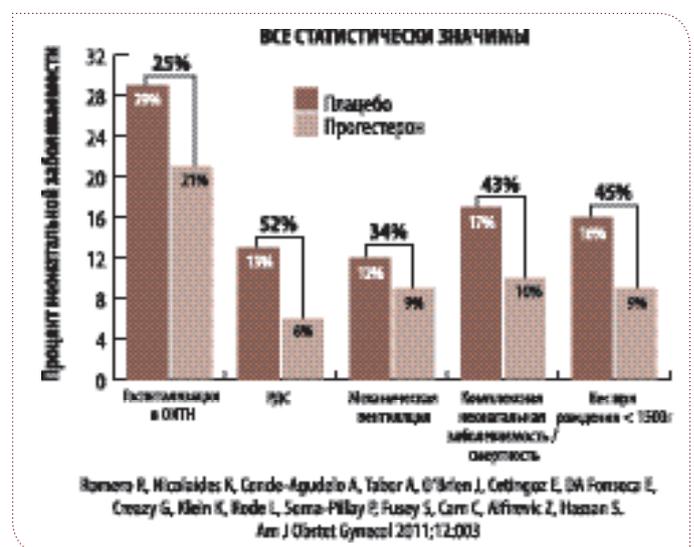


РИС. 7.

ВЛИЯНИЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО

При применении прогестерона вагинально наблюдалось:

- Значительное (на 45%) снижение риска ПР на сроке менее < 33 недель:
  - эффективность в группах беременности низкого и высокого риска;
- Улучшение неонатальных исходов:
  - сокращение частоты респираторного дистресс-синдрома;
  - снижение рождения маловесных детей < 1500 г;
  - снижение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности;
  - не было выявлено никаких нежелательных побочных эффектов на фоне очень высокой приверженности пациенток к лечению.

Sonia S. Hassan представила результаты еще одного исследования: доктор Гробман с коллегами провели рандомизированное контролируемое исследование для нерожавших женщин с длиной шейки матки менее 30 мм. Пациентки получали инъекционную форму синтетического прогестерона (17-гидроксипрогестерон) еженедельно. Был сделан вывод, что еженедельное внутримышечное введение синтетического 17-гидроксипрогестерона не уменьшает частоту ПР у нерожавших женщин с короткой шейкой матки (менее 30 мм) и не показано для использования у таких женщин.

Вопрос многоплодной беременности требует дальнейшего изучения, возможно, что применение прогестерона вагинально будет эффективным для женщин с многоплодной беременностью при короткой шейке матки.

Таким образом, если мы сравним использование прогестерона вагинально и применение других методов, практикуемых в акушерстве, например, с использованием сульфата магния для профилактики эклампсии у рожениц, то нужно пролечить 100 женщин, чтобы предотвратить один случай эклампсии. Если говорить о профилактике церебрального паралича с помощью магния, то нужно пролечить 52 женщины, чтобы предотвратить один случай церебрального паралича. При использовании антенатальных стероидов нужно пролечить 11 женщин для предотвращения одного случая респираторного дистресс-синдрома и 22 женщины, чтобы предотвратить один случай неонатальной смерти.

Если говорить об уменьшении количества случаев ПР на сроках ранее 33-й недели беременности, то нужно пролечить 14 женщин, чтобы предотвратить один случай ПР до 33-й недели беременности, и пролечить 22 женщины, чтобы предотвратить один случай респираторного дистресс-синдрома.

Значение результатов исследования непосредственно для системы здравоохранения США: если применять УЗИ-диагностику корот-

кой шейки матки и назначение прогестерона для предотвращения ПР, можно говорить о существовании потенциальной **возможности предотвращения 31 тыс. ПР ежегодно.**

С точки зрения анализа «затраты/польза», что зачастую является мощным стимулом для страховых компаний, правительственных организаций и т. д., для введения такой стратегии были проведены два крупных исследования: одно доктором Каиллом и одно доктором Уорнером из Йельского университета (Британия). По их результатам сделаны выводы о том, что стратегия общего УЗИ шейки матки и назначения прогестерона вагинально является рентабельной процедурой, с экономией, оцененной в 19 млн долл. США, на каждых 100 тыс. женщин, прошедших ультразвуковой скрининг. С учетом того, что в США происходит примерно 4 млн родов в год, то это экономия в 760 млн долл. в год.

Внедрение УЗИ-мониторинга шейки матки очень важно, и каждое назначение вагинального прогестерона в комбинации с УЗИ потребует обучения персонала. В США несколькими университетами была проведена просветительская кампания, в том числе Медицинским центром университета им. Томаса Джефферсона (США), в ходе которой производилась подготовка как докторов, так и пациенток. **В США несколько страховых компаний приняли программу назначения прогестерона вагинально для предотвращения ПР.** Эти компании не только заинтересованы в уменьшении детской смертности и заболеваемости, но и также в той существенной экономии, которая связана с этим.

Губернатор штата Мичиган принял план мероприятий по снижению детской смертности и заболеваемости, который важен как для штата, так и для США, т. к. **использование прогестерона является одной из основных стратегий, которые будут внедряться как на уровне штата, так и в масштабах всей страны.**

Таким образом, рутинное измерение длины шейки матки и назначение вагинального прогестерона значительно снижает риск ПР и улучшает неонатальные исходы.

В свою очередь доктор Кэмпбелл около полутора лет назад заявил: **«Универсальный скрининг и назначение вагинального прогестерона предотвращает ранние ПР, сокращает неонатальную заболеваемость и смертность, приводит к сокращению затрат: мы более не можем не делать ничего для предотвращения ПР».**

Вторая часть докладов была посвящена актуальным вопросам репродуктивной медицины, современным трендам и схемам.

**По мере того, как количество циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается, проблема выбора пра-**



Согласно последним международным данным, лечение прогестероном является одним из важнейших медицинских подходов, направленных на предотвращение ПР в популяциях с повышенным риском

вильного протокола для поддержки лютеиновой фазы становится все более и более важной. При выборе способа поддержки лютеиновой фазы следует учитывать многочисленные факторы, начиная от безопасности плода и кончая психологическим комфортом пациентки.

С докладом «Выбор протокола поддержки лютеиновой фазы» выступил Peter Platteau из Центра репродуктивной медицины при Брюссельском университете (Бельгия).

По его словам, в настоящее время можно не сомневаться в недостаточности лютеиновой фазы в циклах ВРТ, польза поддержки лютеиновой фазы была продемонстрирована в многочисленных исследованиях.

Достоверные доказательства целесообразности применения других веществ, например, эстрадиола валерата, аскорбиновой кислоты, преднизолона или аспирина для поддержки лютеиновой фазы у здоровых пациенток отсутствуют. Кроме того, применение этих веществ на ранних сроках беременности не изучено, и последствия их воздействия на плод неизвестны.

При выборе протокола поддержки лютеиновой фазы следует также учитывать способ введения прогестерона. Внутримышечное введение прогестерона является болезненной процедурой, которая может привести к образованию абсцесса, аллергическим реакциям и острой эозинофильной пневмонии.

Влагалищный способ введения представляется наилучшим для прогестероновой поддержки, поскольку обеспечивает наилучший эффект первого прохождения в матку и приводит к более высоким концентрациям прогестерона в эндометрии и его более физиологической трансформации.

«Золотым стандартом» в Бельгии является применение вагинального прогестерона (утрожестана) в дозировке 200 мг 3 раза в день.

Сравнительное перекрестное исследование (Fatemi H.M. et al., 2007), в котором женщины с истощением яичников принимали поочередно дидрогестерон и микронизированный прогестерон утрожестан вагинально, показало, что практически у всех женщин, принимавших утрожестан, отмечалась синхронная трансформация эндометрия, в отличие от пероральной формы дидрогестерона. Синхронная

трансформация эндометрия – один из факторов успеха прегравидарной подготовки у женщин с бесплодием как без репродуктивных технологий, так и в циклах ВРТ. Говоря о дозах, то для поддержки лютеиновой фазы обычно применяется доза вагинального прогестерона в 600 мг.

Peter Platteau также напомнил о проблеме, которая имела печальную страницу в нашей медицинской практике, – талидомидной катастрофе, после которой родилось более 10 тысяч детей-инвалидов: «Я благодарен гинекологу, который не назначил моей маме этот препарат, как многим моим сверстникам, с которыми я учился. Поэтому очень важно с осторожностью подходить к выбору терапии во время беременности, помня, что на ранних этапах их влияние более высоко, чем на поздних.

При назначении микронизированного прогестерона или хорионического гонадотропина побочных явлений для плода не было выявлено».

Peter Platteau озвучил результаты международного опроса, который проводился в 82 странах и 408 клиниках на разных континентах. Результаты показали, что репродуктологи почти в 95% случаев для поддержки лютеиновой фазы используют прогестерон в вагинальной форме самостоятельно или в комбинации, а среди препаратов лидирующую позицию во всем мире занимает утрожестан – микронизированная форма прогестерона для вагинального применения. При этом пероральные гестагены для поддержки лютеиновой фазы применяются в менее 1% циклов (284 600 циклов; результаты опроса 2012 года; www.ivf.worldwide.com).



**PETER PLATTEAU**

профессор, Центр репродуктивной медицины при Брюссельском университете, Бельгия

## 20-Й МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ FIGO

### Огляд конгресу

У жовтні 2012 р. в Римі пройшов конгрес Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), в ході якого відбулась паралельна експертна нарада експертів, присвячена проблемам акушерства та репродуктології, останнім даним та інноваційним підходам і тактиці лікування найбільш актуальних патологій. В експертному мітингу взяли участь провідні міжнародні акушери-гінекологи з різних країн світу (Великобританія, США, Італія, Бельгія).

У представленому огляді викладено деякі з доповідей, присвячені проблемі передчасних пологів і місцевому застосуванню натурального прогестерону з метою їх профілактики, а також для зниження неонатальної захворюваності.

**Ключові слова:** репродуктологія, передчасні пологи, неонатальні результати, прогестерон, Утрожестан.

## 20TH INTERNATIONAL FIGO CONGRESS

### Congress overview

In October 2012 in Rome was held a Congress of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), in which the expert meeting held in parallel of experts on the obstetrics and reproduction problems, the latest data and innovative approaches and tactics of the most topical treatment of pathologies. The expert meeting was attended by leading international obstetricians from around the world (UK, USA, Italy, and Belgium).

The present review describes some of the papers devoted to the problem of premature birth and the use of local natural progesterone with a view to their prevention, as well as to reduce neonatal morbidity.

**Keywords:** reproductology, prematurity, neonatal outcomes, progesterone, Utrogestan.