

# ПУТИ СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

## ИТОГИ XIII ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОРУМА «МАТЬ И ДИТЯ»

Снижение репродуктивного потенциала общества серьезно нарушает демографическую ситуацию в России. Сегодня благодаря государственным программам, реализуемым в этой области, уже есть первые позитивные сдвиги, однако снижение репродуктивных потерь по-прежнему остается одной из приоритетных задач в здравоохранении. Данному вопросу было посвящено одно из заседаний на прошедшем XIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя», состоявшемся в сентябре 2012 г. в Москве.

**От**крывая мероприятие, **В.Е. Радзинский, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Российского университета Дружбы народов Министерства образования и науки РФ** отметил, что на сегодняшний день в России, как и в других развитых странах, больше половины (66%) случаев младенческой смертности обусловлено перинатальными потерями, поэтому новый учет погибших недоношенных детей с экстремально низкой массой тела стал закономерной и неотвратимой мерой, позволяющей определить, все ли было сделано для минимизации младенческой смертности. Акушерам-гинекологам сегодня важно четко ориентироваться в том, какие мероприятия должны быть проведены с целью предупреждения преждевременных родов (ПР) и невынашивания беременности (НБ) в целом.



**Л.А. Марченко, д.мед.н., профессор, вице-президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов России,** акцентировала внимание коллег на нарушениях менструального цикла (МЦ) как комплексной проблеме современной медицины. По данным статистики, различными нарушениями МЦ страдают от 5 до 20% женщин репродуктивного возраста. Одной из ведущих причин данной патологии является недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), которая представляет собой отсроченное во времени секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом. Та же недостаточность стероидных гормонов играет решающую роль в снижении рецептивности эндометрия при имплантации эмбриона, что также ведет к несостоявшейся беременности. Решением проблемы в этом случае является адекватная предгравидарная подготовка в II фазу МЦ.

Какой препарат выбрать для проведения предгравидарной подготовки? Для ответа на данный вопрос профессор Л.А. Марченко предлагает руководствоваться алгоритмом «трех правил гормональной терапии»:

1. Вводимый гормон должен быть идентичным по отношению к секреторируемому в организме веществу по химической структуре и его биологическому действию.
2. Необходимо четко соблюдать временной и дозовый режимы и пути введения гормона.
3. Следует добиться физиологической экспрессии прогестероновых рецепторов.

Кроме того, крайне важно соблюдение принципа предосторожности в эмбриональной медицине: избегать применения синтетических прогестинов в период органогенеза. Всем заявленным требованиям соответствует препарат натурального прогестерона Утрожестан, вводимый интравагинально в дозе 400 мг в течение 10 дней (с 16-го по 25-й день МЦ). Профессор подытожила, что именно микронизированный прогестерон (в России и Украине наиболее распространен Утрожестан) способен обеспечить полноценную секреторную трансформацию эндометрия, усилить его рецептивность, повысить вероятность успешной имплантации и обеспечить дальнейшее физиологическое течение беременности.

**И.О. Макаров, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии послевузовского профессионального обучения врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,** в своем докладе подробно остановился на особенностях ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Он отметил, что частота самопроизвольных абортов беременности после ЭКО наиболее высока и составляет 20-45%, не отстает и показатель частоты ПР (18-36%). Такое положение дел обусловлено множеством факторов, одним из которых является дефицит прогестерона. Именно прогестерон в организме беременной женщины выполняет важнейшие функции поддержания беременности, в частности, поддерживает тонус истмико-цервикального отдела матки, создает опору для растущего плодного яйца, регулирует процессы апоптоза, влияет на обмен натрия и способствует адекватному удалению продуктов метаболизма плода, протективно воздействует на сосудистую стенку.



Именно достаточное количество прогестерона обеспечивает подавление сократительной активности матки, а также правильный иммунный ответ материнского организма на имплантацию, что определяет дальнейший исход беременности.

Что касается препаратов прогестерона, то их эффективность зависит от характеристик и пути введения. На этом фоне наиболее оптимальным представляется использование микронизированного прогестерона (Утрожестана), так как его формула идентична эндогенному прогестерону и обеспечивает все те эффекты, которые сама природа предусмотрела для успешного сохранения беременности. Микронизация прогестерона с заключением его в носители липосферы увеличивает степень его абсорбции, что



Какой препарат выбрать для проведения предгравидарной подготовки? Предлагается руководствоваться алгоритмом «трех правил гормональной терапии»:

- вводимый гормон должен быть идентичным по отношению к секретируемому в организме веществу по химической структуре и его биологическому действию;
- необходимо четко соблюдать временной и дозовый режимы, а также пути введения гормона;
- следует добиться физиологической экспрессии прогестероновых рецепторов

способствует образованию в крови адекватных концентраций прогестерона, а интравaginaльное введение Утрожестана обеспечивает еще и адресную доставку прогестерона в орган-мишень – матку. Важно, что Утрожестан эффективно работает не только на ранних, но и на поздних сроках беременности (благодаря уникальному токолитическому действию натурального прогестерона и местному влиянию на шейку матки при вагинальном введении).

В настоящий момент убедительные доказательства эффективности и безопасности, соответствующие всем критериям доказательной медицины, в профилактике ПР у пациенток группы высокого риска получены только для вагинального микронизированного прогестерона. Так, по данным мета-анализа Роберто Ромеро и соавт., включающего данные 775 пациенток с бессимптомным укорочением шейки матки менее 25 мм, **применение вагинального прогестерона позволило снизить риск развития ПР практически в два раза (на 42%), а также крайне важно, что показатель суммарной неонатальной заболеваемости и смертности при этом снизился более чем в два раза.**

При наличии показаний для снижения риска ПР Утрожестан как препарат вагинального микронизированного прогестерона оптимально вводить интравaginaльно в дозе 200 мг с 18-24-й по 34-36-ю недели беременности.

Отдельно профессор И.О. Макаров отметил, что на протяжении всей беременности клинически неоправданно применение комбинации различных прогестинов, а, **учитывая новые данные доказательной медицины об эффективности и безопасности применения натурального прогестерона как на ранних, так и на поздних сроках, целесообразно отдавать предпочтение микронизированному вагинальному прогестерону.**

О подходах к терапии угрозы прерывания беременности и профилактике фетоплацентарной недостаточности (ФПН) рассказала



**О.Ф. Серова, главный врач Московского областного перинатального центра, д.мед.н., профессор.** По ее словам, НБ до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и социально значимых проблем

в современном акушерстве. Удельный вес этой патологии стабильно высокий и составляет, по данным ВОЗ, 15% от исходов всех беременностей, 50-70% которых приходится на I триместр. Невынашивание является полиэтиологичным осложнением беременности. Однако среди основных причин этой патологии (генетические, инфекционные, анатомические, иммунные) гормональные нарушения занимают лидирующее место.

Все многообразие гормональных нарушений на уровне эндометрия реализуется НЛФ. Динамика секреторной активности эндометрия контролируется стероидными гормонами яичников, а ключевым гормоном, который индуцирует экспрессию многочисленных генов стромы и эпителия желез в течение секреторной фазы МЦ и беременности, является прогестерон. Общеизвестно, что недостаточный синтез прогестерона ведет к недостаточной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным выкидышем в I триместре. Проведение своевременной, адекватной гормональной терапии у пациенток с НБ и НЛФ позволяет значительно снизить репродуктивные потери. **Большинство клинических исследований показало, что терапия микронизированным прогестероном значительно снижает частоту самопроизвольных выкидышей.**

Особое значение имеет путь введения прогестерона. Наиболее оптимальным является интравaginaльный, поскольку именно он обеспечивает эффект первичного прохождения через матку адресной доставки гормона.

Не менее важна и проблема ФПН, являющаяся причиной ПР, особенно остро проявляющаяся себя во II триместре беременности. Исследования показали, что и здесь вполне обосновано применение микронизированного прогестерона (в частности, Утрожестана). Утрожестан доказанно позволяет снизить нарушения гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса, способствуя дальнейшему развитию беременности.

Таким образом, применение вагинального прогестерона не только обеспечивает эффективное сохранение беременности как на ранних, так и на поздних сроках, но и является профилактикой развития многих грозных осложнений, таких как ФПН и угроза ПР, а также положительно влияет на перинатальные исходы. По последним данным доказательной медицины, на фоне применения вагинального прогестерона практически вдвое снижается частота развития респираторного дистресс-синдрома плода, уменьшается показатель рождения с низкой массой тела детей (менее 1500 г), сокращается длительность пребывания новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.



**П.М. Самчук, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального медико-биологического агентства России** поднял один из самых животрепещущих вопросов, обратив

внимание на новые законодательные подходы при сохранении беременности с 2012 г. Поскольку с 2012 г. на территории РФ вступили в действие новые критерии регистрации новорожденных, рекомендованные ВОЗ, то акушерам-гинекологам стоит значительно повысить свою грамотность в вопросах пролонгирования беременности до сроков, при которых достигаются все признаки морфо-функциональной зрелости плода. Препараты прогестерона доказанно играют в этом не последнюю роль, однако врачам следует знать юридическую базу обоснованности их применения. На сегодняшний день в России медицинская помощь женщинам при ПР должна оказываться в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным методическим письмом № 15-4/10/2-12700 от 16.12.2011 г., инструкциями по медицинскому назначению препарата. В методическом письме, утвержденном Министерством здравоохранения РФ, содержится четкое указание, что в соответствии с данными доказательной медицины и международным опытом **в группе высокого риска по ПР показано применение натурального прогестерона до 36 недель беременности, что позволяет как минимум снизить риск развития ПР на 35%. На сегодняшний день нет данных об эффективности и безопасности синтетических прогестинов в данном аспекте.** Следует также иметь в виду, что при назначении препаратов натурального прогестерона в II-III триместрах необходимо информированное согласие женщины, поскольку компаниями-производителями при регистрации указанных лекарственных средств на территории РФ в показаниях к применению не указана возможность их использования в II и III триместрах беременности (исключение составляет Утрожестан, разрешенный в соответствии с инструкцией к препарату до конца II триместра беременности).

В заключение доклада профессор также привел данные зарубежных метаанализов, доказывающих, что применение препаратов вагинального прогестерона для предупреждения ПР эффективно и безопасно для матери и плода.

По завершении основной части конференции среди участников развернулась бурная дискуссия, главным вопросом которой стала целесообразность применения одного или нескольких препаратов прогестерона при беременности, а также оптимальный режим дозирования вагинального

микронизированного прогестерона на ранних и поздних сроках беременности. Аудитория сошлась во мнении, что, **учитывая современные научные тенденции и данные доказательной медицины, во время беременности целесообразно применение именно вагинального микронизированного прогестерона, эффективного для сохранения беременности как на ранних, так и поздних сроках.** Резюмируя доклады и вопросы из зала, профессор В.Е. Радзинский отметил, что с 80-х годов прошлого века постоянно проводились активные исследования эффективности препаратов прогестерона в профилактике и лечении ПР. **Данные многоцентровых исследований и метаанализов, опубликованные в конце 2011-го и в 2012 г., перевернули мир, убедительно доказав эффективность применения препаратов вагинального прогестерона у пациенток группы высокого риска с целью предупреждения ПР. Сейчас в России разрешено интравагинальное применение Утрожестана с начала и до конца II триместра беременности, но в декабре 2011 г. Минздравсоцразвития РФ выпустило методическое письмо «Преждевременные роды», в котором декларируется возможность назначения вагинального микронизированного прогестерона и в III триместре у пациенток с ПР в анамнезе при наличии информированного согласия женщины. «Грамотное использование данной информации поможет избежать неоправданных репродуктивных потерь», – заключил профессор В.Е. Радзинский.**



Участник дискуссии  
**Ю.Э. Доброхотова**,  
д.мед.н., профессор,  
заведующая кафедрой  
акушерства и гинекологии  
№ 2 лечебного факультета  
Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова



Участник дискуссии  
**О.А. Пустотина**,  
д.мед.н., профессор  
кафедры акушерства и  
гинекологии с курсом  
перинатологии  
Российского  
университета дружбы  
народов

*Материал впервые напечатан в журнале  
«Медицинский вестник» № 30 (607), октябрь 2012 г.*

#### ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ: ПІДСУМКИ XIII ВСЕРОСІЙСЬКОГО НАУКОВОГО ФОРУМУ «МАТИ І ДИТИНА»

Зниження репродуктивного потенціалу суспільства серйозно порушує демографічну ситуацію в Росії. Сьогодні завдяки державним програмам, що реалізуються в цій галузі, вже відбуваються перші позитивні зрушення, однак зменшення репродуктивних втрат, як і раніше, залишається одним з пріоритетних завдань в охороні здоров'я. Даному питанню було присвячено одне із засідань на минулому XIII Всеросійському науковому форумі «Мати і дитина», що відбувся у вересні 2012 р. в Москві.

**Ключові слова:** репродуктивні втрати, невиношування вагітності, передчасні пологи, прогестерон, Утрожестан.

#### WAYS TO REDUCE REPRODUCTIVE LOSSES: CONCLUSIONS OF XIII ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC FORUM «MOTHER AND CHILD»

Decrease the reproductive potential in society is a seriously violating the demographic situation in Russia. Thanks to government programs in this area, today there are first positive signs, but the decrease of reproductive losses (репродуктивні втрати) is still a priority problem in health care. This question was considered at the meeting at the last XIII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child», held in September 2012 in Moscow.

**Keywords:** reproductive losses, miscarriage, premature birth, progesterone, Utrogestan.