

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Н. Трифонова¹, кандидат медицинских наук,
Э. Жукова¹, кандидат медицинских наук,
Н. Борисова¹, кандидат медицинских наук,
А. Ищенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Чилова¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Гринева¹,
С. Мазур²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²ООО «МедЭко», Москва

E-mail: rtchilova@gmail.com

Проблема преждевременных родов – не только медицинская, но и социально-экономическая. Поэтому актуален поиск эффективных лекарственных средств, позволяющих предотвратить преждевременные роды. По данным отечественных и зарубежных публикаций, частота преждевременных родов после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достаточно высока. Атозибан как блокатор рецепторов окситоцина и препарат, связывающий вазопрессин и нивелирующий его эффект, – единственное токолитическое средство предотвращения преждевременных родов у беременных после ЭКО.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, антагонисты окситоциновых рецепторов, атозибан, экстракорпоральное оплодотворение, донация ооцитов.

С каждым годом число беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), увеличивается во всем мире. По данным последнего, XIX отчета Российской ассоциации репродукции человека (2013), в Российской Федерации (РФ) продолжает увеличиваться число циклов вспомогательных репродуктивных технологий – ВРТ (в 2013 г. – 69 025), что позволило РФ занять лидирующие позиции в этой области в отчете Европейского консорциума по ВРТ-мониторингу [1]. Однако беременность после ЭКО сопровождается более высокой частотой акушерских осложнений. К большим акушерским синдромам, помимо известных гормональных, тромбофилических, инфекционно-воспалительных, механических, стрессовых факторов, генетических материнских, отцовских и плодовых, а также эпигенетических компонентов, относятся преждевременные роды [2, 3]. За последние 50 лет, несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, в том числе широкое применение с 70-х годов XX века β -адреномиметиков в качестве токолитических средств, частота преждевременных родов не изменилась и составляет 5–10%. Этот показатель варьирует в разных регионах и странах; в развитых странах в последние годы он повышается в результате применения новых репродуктивных технологий [4, 5].

По данным литературы, перинатальная смертность и перинатальная заболеваемость выше после ЭКО, что в наибольшей мере определяется повышением при ЭКО частоты преждевременных родов более чем в 3 раза по сравнению с таковой при спонтанно наступившей беременности [6–8]. Частота родов после ЭКО в сроки беременности от 22 до 36 нед, по данным разных авторов, составляет от 23 до 39% [9–11].

При оказании акушерской помощи пациенткам с преждевременными родами решаются 2 основные задачи-минимум – антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода кортикостероидными препаратами и транспортировка беременной в стационар III уровня; задача-максимум – пролонгирование беременности до срока 34 нед. Всем беременным назначают терапию, основным компонентом которой являются токолитические препараты [12]. Для токолиза предлагают использовать значительное число средств – β -миметики, нитроглицерин, ингибиторы простагландинов, сульфат магния, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы рецепторов окситоцина.

В последнее время одним из препаратов, перспективных в предотвращении угрозы преждевременных родов, стал атозибан – блокатор рецепторов окситоцина. Известно, что плотность рецепторов окситоцина на мембране гладкомышечных клеток миометрия резко увеличивается накануне родов, вызывая повышение чувствительности миометрия к физиологическим концентрациям окситоцина. Это происходит и при преждевременных родах. Атозибан блокирует рецепторы окситоцина и связывается с рецепторами вазопрессина, угнетая таким образом эффект последнего [13]. Атозибан – единственный токолитик, разработанный специально для применения при самопроизвольной сократительной деятельности матки. В плацебоконтролируемых клинических исследованиях антагонист рецепторов окситоцина атозибан продемонстрировал свою высокую эффективность в замедлении преждевременных сокращений матки без неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную или центральную нервную системы [14, 15].

Мы оценили эффективность антагониста рецепторов окситоцина (атозибан) у 25 пациенток после ЭКО с угрозой преждевременных родов. У 17 пациенток беременность наступила после ЭКО с использованием собственных яйцеклеток, у 8 – с донацией ооцитов. По данным литературы, у последних повышен риск преждевременных родов [16–18]. Показаниями к назначению атозибана явилась угроза преждевременных родов в 25–34 нед беременности: у 7 (28%) женщин – при сроке 25–27 нед, у 12 (48%) – в 28–31 нед, у 7 (24%) – в 32–34 нед. В группу наблюдения не включали беременных с преэклампсией, предлежанием плаценты, отслойкой нормально расположенной плаценты, преждевременным излитием околоплодных вод, задержкой внутриутробного роста плода, хронической внутриутробной гипоксией плода, многоплодной беременностью, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями. Возраст беременных варьировал от 28 до 45 лет (в среднем – $35,4 \pm 5,2$ года). Первородных было 9 (36%), первородящих – 17 (68%). Из повторнородящих у 5 (20%) был рубец на матке после операции кесарева сечения. У 1 (4%) в анамнезе были преждевременные роды на сроке гестации 28–29 нед.

У 20% женщин зарегистрированы хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь; пролапс митрального клапана; нейроциркуляторная дистония), у 20% – эндокринной (гипо- или гиперфункция щитовидной железы; нарушение жирового обмена; микро-

пролактинома; гирсутизм), у 12% – мочевыделительной (хронический цистит; хронический пиелонефрит; мочекаменная болезнь), у 8% – гепатобилиарной (хронический холецистит; дискинезия желчевыводящих путей), у 8% – дыхательной (бронхиальная астма, хронический бронхит). Течение данной беременности у 12% женщин осложнилось анемией, у 16% – гестационной артериальной гипертензией, у 4% – гестационным сахарным диабетом и у 16% – отеками беременных.

Все беременные предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота разной интенсивности продолжительностью не менее 30 с с частотой ≥ 4 раза в час. По данным токографического исследования, у всех пациенток отмечался повышенный тонус матки.

Всем проводилось УЗИ с цервикометрией трансвагинальным доступом. Длина шейки матки составляла от 10 до 33 мм, в среднем – $19,200 \pm 1,268$ мм; внутренний зев был расширен до 3–19 мм. Ни у одной женщины плодный пузырь не пролабировал в просвет цервикального канала.

Эффективность атозибана оценивали по клинической картине (жалобы, данные наружного осмотра), а также результатам ультразвукового и кардиотокографического исследования. Для профилактики РДС новорожденных всем пациенткам дважды вводили дексаметазон – 12 мг внутримышечно с интервалом 12 ч. Атозибан вводили внутривенно в 3 последовательных этапа по следующей схеме: 1) вначале в течение 1 мин – 1 флакон – 0,9 мл – без разведения (начальная доза – 6,75 мг); 2) сразу после этого в течение 3 ч проводилась инфузия атозибана в дозе 300 мкг/мин (скорость введения – 24 мл/ч, доза – 18 мг/ч); 3) затем следовала продолжительная (до 45 ч) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения – 8 мл/ч, доза – 6 мг/ч). Общая доза атозибана на курс терапии не превышала 330 мг. В течение 2–12 ч введения атозибана у 21 (84%) беременной отмечали снижение интенсивности и частоты маточных сокращений. К концу курса лечения атозибаном (через 48 ч) у этих пациенток отсутствовали жалобы на тянущие боли внизу живота. По данным кардиотокографии и УЗИ, тонус матки был нормальным. Через 7 дней наблюдения беременные были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью. В связи с отсутствием эффекта от терапии антагонистом рецепторов окситоцина в течение 24 ч 3 (12%) беременных были назначены другие токолитические препараты (гинипрал, нифедипин). У 1 пациентки на фоне введения гинипрала родовая деятельность прогрессировала и в течение 1 сут произошли преждевременные роды на сроке гестации 32 нед. У 1 (4%) во время терапии атозибаном была зафиксирована гипертермия (подъем температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$); в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9/\text{л}$, в связи с чем введение препарата было прекращено. Пациентка получала антибактериальную терапию и через 10 дней была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

Таким образом, у 84% наблюдаемых пациенток атозибан показал себя высокоэффективным лекарственным средством для лечения угрозы преждевременных родов. Результаты нашего исследования согласуются с данными М.А. Курцера и соавт. (2014) [19], В.Е. Радзинского и соавт. (2015) [12], Е. van Vliet и соавт. (2016) [20].

М.А. Курцер и соавт. обследовали 19 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 25–34 нед беременности. Атозибан вводили внутривенно по показаниям в 3 этапа. У 17 (89,5%) пациенток беременность завершилась родами в срок, у 1 терапия оказалась неэффективной. Несмотря на ле-

чение, родовая деятельность прогрессировала и произошли преждевременные роды при сроке гестации 33 нед. Побочных явлений при терапии atosibanом ни у одной пациентки не выявлено [19].

В.Е. Радзинский и соавт. сравнили эффективность и безопасность токолиза atosibanом (n=35) и гинипралом (n=23). Atosiban позволил отсрочить роды более чем на 7 дней у 27 (77%) беременных, а гинипрал – только у 47,8%. Выявлена более высокая частота дополнительного введения препаратов токолиза в группе гинипрала [12].

Е. van Vliet и соавт. провели мультицентровое контролируемое рандомизированное исследование, в котором сравнили эффективность atosibана (n=256) и нифедипина (n=254) при угрозе преждевременных родов. Согласно результатам исследования, эффективность этих препаратов находится на одном уровне. Беременность была пролонгирована у 85% пациенток в группе atosibана и у 86% – в группе нифедипина [20]. Однако во всех этих исследованиях оценивали эффективность препаратов у беременных из общей популяции. В исследовании В.Е. Радзинского и соавт. беременность после ЭКО наступила только у 1 женщины, а в исследовании М.А. Курцера и соавт. – у 2.

Мы включили в исследование группу беременных, у которых изначально риск преждевременных родов был в 3 раза выше общепопуляционного, и у 84% наблюдавшихся беременных после ЭКО с угрозой преждевременных родов atosiban оказался высокоэффективным лекарственным средством.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность atosibана в предотвращении преждевременных родов у беременных после ЭКО. Как уже отмечалось, у 1 пациентки наблюдалась гипертермия на фоне введения препарата.

Литература

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. ВРТ в России. Отчет за 2013 год. Регистр ВРТ / СПб: Российская ассоциация репродукции человека, 2015; 26–9.
2. Gotsch F., Romero R., Erez O. et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009; 22 (Suppl. 2): 5–23. Doi: 10.1080/14767050902860690.
3. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2013; 5: 17–22.
4. Кокрановское руководство. Беременность и роды. Пер. с англ. Под ред. Г.Т. Сухих / М.: Логосфера, 2010; 152–84.
5. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов // Проблемы репродукции. – 2014; 4: 11–4.
6. Klemetti R., Sevón T., Gissler M. Health of children born as a result of in vitro fertilization // Pediatrics. – 2006; 118 (5): 1819–27.

7. Koivurova S., Hartikainen A., Gissler M. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization // Hum. Reprod. – 2002; 17 (5): 1391–8.

8. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М. и др. Здоровье детей, рожденных после ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2010; 5: 49–54.

9. Sazonova A., Kallen K., Thurin-Kjellberg A. et al. Factors Affecting Obstetric Outcome Of Singletons Born After IVF // Hum. Reprod. – 2011; 26: 2878–86.

10. Hayashi M., Nakai A., Satoh S. et al. Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes of Singleton Pregnancies May Be Related to Maternal Factors Associated With Infertility Rather Than Type of Assisted Reproductive Technology Procedure Used // Fertil. Steril. – 2012; 98 (4): 922–7.

11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Impact Paper 8. 2012.

12. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П. и др. Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. – 2015; 2: 99–103.

13. Баев О.Р., Козлова О.А., Тысячный О.В. и др. Применение блокатора окситоциновых рецепторов – atosibана для торможения спонтанной родовой деятельности // Акушерство и гинекология. – 2015; 1: 5–12.

14. Romero R., Sibai B., Sanchez-Ramos L. et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000; 182: 1173–83.

15. Papatsonis D., Flenady V., Cole S. et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour // Cochrane Database System. Rev. – 2007; Issue 4: Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub 2.

16. Malchau S., Loft A., Larsen E. et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study // Fertil. Steril. – 2013; 99: 1637–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.128.

17. Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Гринева А.М. и др. Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после ЭКО с применением донорских ооцитов // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2016; 10.

18. Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Ищенко А.И. и др. Суррогатное материнство. Исторический обзор, особенности течения беременности и родов // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2015; 15 (2): 49–55.

19. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Черепнина А.Л. и др. Опыт применения трактоцила (atosiban) при лечении беременных с угрозой преждевременных родов // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2014; 3: 47–9.

20. van Vliet E., Nijman T., Schuit E. et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial // Lancet. – 2016; 387 (10033): 2117–24.

WAYS TO REDUCE THE RATE OF PREMATURE BIRTH IN WOMEN AFTER IN VITRO FERTILIZATION

N. Trifonova¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Zhukova**¹, Candidate of Medical Sciences; **N. Borisova**¹, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Ishchenko**¹, MD; **Professor R. Chilova**¹, MD; **A. Grineva**¹; **S. Mazur**²

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University

²ООО «MedEko», Moscow

Preterm birth is not only a medical but also socioeconomic problem. Therefore, a search for effective drugs to prevent preterm labor is relevant. According to Russian and foreign publications, the rate of premature birth after in vitro fertilization is quite high. Atosiban as an oxytocin receptor antagonist and a drug that binds to vasopressin and decreases its effect is the only tocolytic agent used to prevent preterm delivery in pregnant women with IVF.

Key words: obstetrics and gynecology; premature birth, oxytocin receptor antagonists, atosiban, IVF, oocyte donation.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ 2017

Организаторы:



IV: 27-28 февраля,
Нижний Новгород

V: 4-5 апреля,
Уфа

VI: 19-20 мая,
Красноярск

VII: 1-2 июня,
Тюмень

школароаг.рф

VIII: 4-5 сентября,
Иваново

IX: 23-24 октября,
Волгоград

X: 4-5 декабря,
Екатеринбург

Екатерина Антонова
8 (495) 960 21 90 доб. 122
eantonova@ctogroup.ru