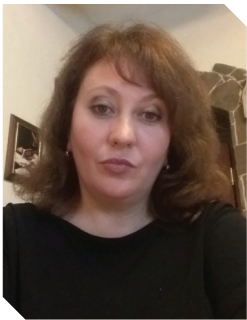




КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ЛІКУВАННІ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ БАГАТОПЛІДДІ

DOI: <http://dx.doi.org/10.10370/2309-4117.2017.35.68-73>



І.М. НІКІТИНА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету
ORCID: 0000-0001-6595-2502

Контакти:

Нікітіна Ірина Миколаївна
Сумський державний університет,
кафедра акушерства та гінекології
40007, Суми,
Римського-Корсакова, 2
тел.: +38 (066) 294 73 60
e-mail: nikitina-med@mail.ru

ВСТУП

Частота дострокового переривання вагітності на сьогоднішній день, на жаль, не знижується і складає в цілому 9–12%. Згідно з даними медичної статистики, показник частоти передчасних пологів в Україні сягає 30% [1, 2]. Невиношування вагітності є найчастішим ускладненням гестаційного процесу в жінок із багатопліддям. Частота передчасних пологів при багатоплідді становить 54,3% порівняно з 12% при одноплідній вагітності [8, 9]. Втрачені вагітності складають майже 17% від усіх бажаних вагітностей, при цьому 75–80% викиднів трапляються на ранніх термінах і тенденція до зниження цих показників, на жаль, відсутня [2, 10, 11]. Близько половини вагітностей двійнею перериваються до 36 тижнів гестації. За даними J. Lumley (1993), в Європі 17% багатоплідних вагітностей перериваються у терміні 20–27 тижнів, 21% – між 28-м і 31-м тижнем і 17% пологів відбуваються між 32-м і 36-м тижнем. У зв'язку з цим максимальне пролонгування багатоплідної вагітності є важливою умовою зниження перинатальної захворюваності та смертності в даній групі пацієнток високого ризику.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Щорічно в світі народжується 12–15 млн недоношених дітей, а частота ante-, інтра- та перинатальної смертності серед недоношених новонароджених у 15–30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. Приблизно 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами (прояви респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлуночкових крововиливів, тяжкої ретинопатії та ін.) [9, 10]. Питання щодо природи і механізмів розвитку загрози передчасних пологів при багатоплідді не можна вважати цілком вирішеним, а отже відсутні й чіткі пато-

генетично обґрунтовані принципи лікування цієї патології, тому це є предметом подальших досліджень.

У реалізації синдрому невиношування вагітності при багатоплідді бере участь цілий ланцюг патогенетичних факторів. До них відносяться плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, інфекційно-запальний процес, імунні реакції та вроджені чи набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються гестагенною недостатністю, починаючи ще з етапу прегравідарної підготовки [5, 8]. Найчастіше переривання вагітності відбувається при ендокринних формах невиношування у терміні від 7–9 і до 12 тижнів. Передача функції продукції прогестерону від яєчника до екстраембріональних структур (синцитіотрофобласт) і характерне для неї зниження продукції прогестерону називається лютеоплацентарним зсувом [2]. Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності вищий удвічі, у тканинах матки – у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [3]. Основною причиною самовільного переривання вагітності є недостатність жовтого тіла вагітності при первинному зниженні вмісту прогестерону.

На сьогоднішній день не існує жодного ефективного способу профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності [5, 6]. Схеми лікування включають токолітичну та спазмолітичну терапію, гормональну терапію препаратами прогестерону, метаболічну та дезагрегантну терапію. Низкою рандомізованих досліджень продемонстровано, що ефективним засобом профілактики передчасних пологів у вагітних, які відносяться до групи високого ризику (наявність передчасних пологів

УДК 618.39-059-08:615.357

в анамнезі чи вкорочення шийки матки) є застосування прогестерону, що призводить до зниження частоти дострокового завершення вагітності на 35% [6, 7].

Британськими фахівцями проведено дослідження з оцінки значення прогестерону в профілактиці передчасних пологів при виношуванні двійні (STOPPIT – Study Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins). За висновками дослідників, застосування прогестерону при виношуванні двійні не знижує частоту передчасних пологів або внутрішньо-утробної загибелі плода до 34 тижнів вагітності, що може пояснюватись недостатнім дозуванням прогестерону [6]. Прогестерон – один із основних гормонів, що відповідає за збереження вагітності, сприяє посиленню кровоплину в матці, блокує синтез рецепторів окситоцину, транспорт іонів у міозитах. Тим самим він знижує тонус матки та транспорт іонів кальцію в цитоплазму міоцитів, і завдяки цьому інгібує проходження електричного імпульсу, що ініціює маткові скорочення. Згідно з останніми науковими даними, прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність міометрія, є антагоністом простагландину F2α, інгібує активність простагландинів шляхом пригнічення їх попередника – арахідонової кислоти. Основний механізм, що сприяє збереженню вагітності, пов'язаний з імунологічними особливостями вагітності – прогестерон-індукованим блокуючим фактором (PIBF). Він виробляється у присутності достатньої кількості прогестерону і перешкоджає відторгненню плідного яйця, котре містить чужорідні для матері антигени батька і сприймається як аллотрансплантат [12, 13].

В реакції імунологічного відторгнення плідного яйця беруть участь натуральні кілери, що розпізнають і знищують чужорідні клітини, перетворюючись у лімфокін-активовані клітини. Th1-лімфоцити запускають каскад продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, прозапальні інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, інтерферон), що руйнують плідне яйце і сприяють його відторгненню. Th2-лімфоцити виробляють протизапальні цитокіни. Процес імплантації та розвитку плідного яйця оберігається PIBF-фактором, продукція якого, в свою чергу, контролюється ендogenous прогестероном. В присутності достатньої кількості прогестерону реакції імунної системи спрямовані на забезпечення імунологічної толерантності організму матері [13, 14]. Доведено, що PIBF активує CD4+ – клітини, які викликають Th2-відповідь. Вони продукують протизапальні цитокіни (інтерлейкін-4, інтер-

лейкін-6, інтерлейкін-10), котрі блокують прозапальний і цитотоксичний ефекти, викликані Th1. При зміщенні співвідношення Th1/Th2 у бік Th2 простежується сприятливий перебіг вагітності, а при перевазі Th1 вагітність переривається (рис. 1) [8, 13]. У рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що зі зростанням терміну вагітності простежується підвищення продукції PIBF, котрий досягає свого максимального рівня до 37-го тижня вагітності, а потім різко знижується до 40-го тижня [8, 12].

Продукція прогестерону під час вагітності має аналогічну динаміку: після 37–38 тижня секреція прогестерону різко знижується, зростає продукція естрогенів, що сенсibilізують міометрій до дії утеротонічних середників екзогенного та ендogenous походження. Це сприяє дозозалежній релаксації плацентарних артерій через активацію ендотеліальної NO-синтази і подальшої продукції оксиду азоту (NO-ендотелій релаксуючого цитокіна). Завдяки такому ефекту NO знижує резистентність судин, забезпечує необхідний матково-плацентарний кровотік. При дефіциті прогестерону знижується продукція NO, спазмуються судини системи «мати – плацента – плід», підвищується циркуляція крові в них і розвивається плацентарна дисфункція, в результаті чого вагітність може перерватися.

При цьому відмічено, що токолітична властивість притаманна природним метаболітам прогестерону (5b-прегнанолону, 5b-прегнандіолу та 5b-прегнандіону), котрі утворюються при взаємодії прогестерону з ферментом 5b-редуктазою та ініціюють сильний токолітичний ефект. Це можливо лише за умов ідентичності натуральному прогестерону, тому синтетичні аналоги прогестерону не мають таких властивостей [3, 6].



Основний механізм, що сприяє збереженню вагітності, пов'язаний з імунологічними особливостями вагітності – прогестерон-індукованим блокуючим фактором (PIBF). Він виробляється у присутності достатньої кількості прогестерону і перешкоджає відторгненню плідного яйця, котре містить чужорідні для матері антигени батька і сприймається як аллотрансплантат

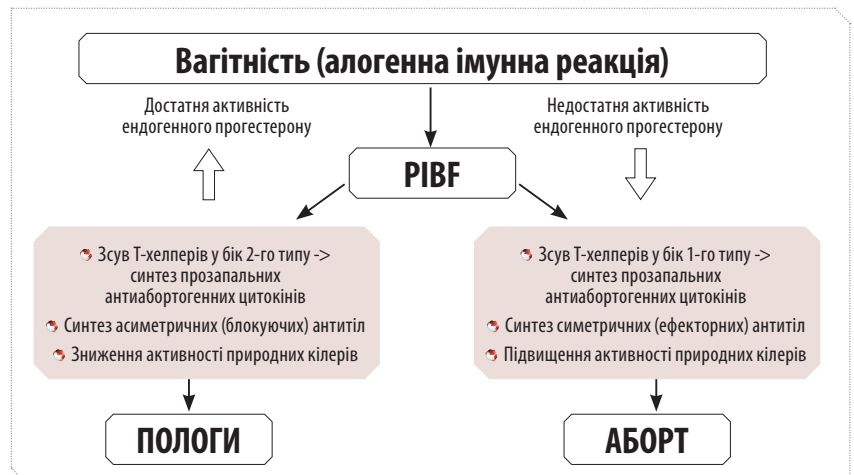


Рисунок 1. Роль ендogenous прогестерону в реалізації алогенної імунної реакції під час вагітності

Пероральне застосування препарату супроводжується швидким підвищенням його концентрації в плазмі крові з подальшим поступовим зниженням. При цьому способі введення гормон піддається метаболізму в печінці з утворенням кількох біологічно активних метаболітів. Вагінальний шлях введення прогестерону характеризується стабільними плазмовими концентраціями препарату та ефектом першого проходження через матковий кровотік зі спрямованим впливом на ендо- та міометрій. У даному випадку відсутній метаболізм препарату в печінці, а ризик системних ефектів є мінімальним. При використанні сублінгвальної форми прогестерону спостерігається максимально швидкий ефект, відсутній метаболізм гормону в печінці, а отже не втрачається його концентрація [7, 11].

Препарат Лютеїна – це сучасна інноваційна форма натурального мікронізованого прогестерону для сублінгвальної та вагінальної застосування, ідентичного ендогенному. Препарат сприяє досягненню максимального рівня прогестерону в плазмі крові та органах-мішенях, не зазнає первинного метаболізму в печінці, що дозволяє досягти максимальної концентрації в крові при низьких дозуваннях, обравши найзручніший шлях введення. На відміну від інших форм прогестерону, він добре переноситься пацієнтками у будь-якому терміні гестації, має високу біодоступність, безпечний у використанні. Механізм дії мікронізованого прогестерону полягає у зниженні порогу збудливості міометрія та його скоротливої активності, зменшенні концентрації простагландинів. Препарат відрізняється відсутністю тератогенного, метаболічного та гемодинамічного ефектів, рН вагінальної таблетки Лютеїна відповідає нормальному рН піхви, що важливо для збереження її нормального біоценозу. При довготривалому застосуванні не впливає на параметри функцій печінки, ліпідний профіль сироватки крові, рівні фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, кортизолу, альдостерону. Сублінгвальна форма є єдиною в світі унікальною формою натурального мікронізованого прогестерону, котра є незаперечною альтернативою пероральним формам, що пов'язано з відсутністю печінкового метаболізму. Клінічна ефективність сублінгвальної форми Лютеїни на 25% вища порівняно з дідрогестероном у жінок із ознаками загрози переривання вагітності (ЗПВ). Перевагами сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону є швидке усунення клінічних симптомів та регрес ультразвукових маркерів ЗПВ, коротший період перебування в стаціонарі, вдвічі менша кількість ускладнень порівняно з іншими гестагенами. Для досягнення швидшого ефекту та максимального прогестеронового насичення можлива одночасна комбінація сублінгвальної та вагінальної форми препарату.

Оптимальною комбінацією різних форм мікронізованого прогестерону є поєднання сублінгвальної та вагінальної форми. Терапію доцільно розпочинати з сублінгвальної форми, що сприяє швидкому зростанню концентрації гормону в плазмі крові, швидкій токолітичній дії і регресу клінічної симптоматики та ультразвукових ознак ЗПВ. Після досягнення клінічного ефекту за відсутності проявів кольпиту рекомендовано перевести пацієнтку на застосування вагінальної форми.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації акушерів і гінекологів від 2011 р., у разі високого ризику передчасних пологів рекомендовано призначення вагінальної форми прогестерону з початку II і протягом III триместрів вагітності. Товариство медицини матері і плода (Society for Maternal-Fetal Medicine) у 2012 р. рекомендувало використання вагінального прогестерону від моменту встановлення діагнозу передчасних пологів (навіть у безсимптомних жінок за довжини шийки матки ≤ 20 мм) і до 36-го тижня вагітності. Встановлено, що на фоні застосування мікронізованого прогестерону ризик передчасних пологів у терміні до 34 тижнів вагітності знижується на 42%, крім того, достовірно знизилися показники захворюваності та смертності новонароджених, розвитку респіраторного дистрес-синдрому до 52–61%, потреби у штучній вентиляції легень [11].

Проте, незважаючи на доведену низкою клінічних досліджень високу ефективність терапії загрози передчасних пологів препаратами прогестерону, питання призначення мікронізованого прогестерону, вибір найоптимальнішої форми введення препарату та тривалості лікування залишається дискусійним.

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону (препарат Лютеїна виробництва компанії «Адамед», Польща) в комплексній терапії загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2012–2016 рр. У нього були включені вагітні двійнею з точно встановленим терміном гестації, який визначався при ультразвуковому обстеженні. Виключенням були пацієнтки зі встановленими структурними та хромосомними аномаліями плода, а також вагітні трійнею та більшою кількістю плодів.

Нами проаналізовано 120 випадків багатоплідної вагітності з ознаками невиношування в термінах 14–28 тижнів. Першу групу обстежуваних склали 40 вагітних двійнею та ознаками невиношування, котрим у схемі лікувально-профілактичних заходів була запропонована сублінгвальна форма натурального мікронізованого прогестерону (Лютеїна) 100 мг (2 таблетки) тричі на добу в поєднанні з вагінальною формою прогестерону в дозі 100 мг вагінально з 14–20 до 34–37 тижнів; при короткій шийці матки (довжина у II триместрі менше за 20 мм) – мікронізований прогестерон вагінально 200 мг з 14–20 до 34–37 тижнів вагітності. Таблетки сублінгвальні по 100 мг 3 рази на добу використовували при загрозі викидня, передчасних пологів, як прегравідарну підготовку. Окрім цього, вагітним двійнею в результаті екстракорпорального запліднення протягом 77 днів після перенесення ембріонів призначали сублінгвальну форму Лютеїни по 100 мг 3–4 рази на добу. Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-ї доби поступово, під контролем УЗД, відповідно до клінічної симптоматики. У разі вкорочення шийки матки до 20 мм та менше ми рекомендували пацієнткам продовжити застосування вагінальної форми мікронізованого прогестерону (200 мг на добу) до 36-го тижня вагітності з подальшою поступовою відміною препарату до 37 тижнів.

До другої групи увійшли 40 вагітних двійнею, котрим до схеми лікування ЗПВ був включений препарат синтетичного прогестерону (дідрогестерон) 30 мг (1 таблетка 3 рази на добу) *per os* під контролем рівня прогестерону в крові.

Контрольну групу склали 40 вагітних двійнею у терміні 14–28 тижнів вагітності, яким проводилась терапія з приводу ЗПВ згідно з чинними клінічними протоколами. На момент перебування в стаціонарі за наявності ознак ЗПВ жінкам призначалась токолітична терапія ніфедипіном протягом 48 год. Усі пацієнтки отримали профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода за допомогою 24 мг дексаметазону внутрішньом'язово (6 мг через 12 годин 4 рази) згідно зі змінами до наказів МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» від 2008 р. [16]. Всім вагітним був призначений фізичний спокій, седативні засоби, спазмолітики та вітамінотерапія.

Групи жінок були репрезентативні за віком, місцем проживання, соціальним статусом, станом соматичного здоров'я та паритетом. Середній вік обстежуваних I групи становив $28,5 \pm 1,5$ року, у II групі – $29,0 \pm 1,4$, в контрольній групі – $27,5 \pm 1,6$ ($p > 0,05$). За паритетом половина жінок із I групи були першовагітними, решта мала повторні вагітності. Всі повторновагітні мали обтяжений акушерський анамнез (медичні аборти, самовільні викидні, завмерлі вагітності), з них у 11 жінок попередня вагітність закінчилась нормальними пологами, у 9 в анамнезі мали місце самовільні викидні та штучні аборти. У 17 (42,5%) обстежуваних II групи дана вагітність була першою, решта жінок мала повторні вагітності, причому у 18 (45%) із 23 в анамнезі були самовільні викидні та штучні аборти.

Нами були вивчені загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, динаміка стану шийки матки при прогресуванні багатоплідної вагітності. Окрім клінічного обстеження і загальноприйнятих лабораторних досліджень, проводилось кольпоцитологічне обстеження мазків із заднього склепіння піхви, визначення рівня гормонів у плазмі крові (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген), здійснювався ультразвуковий моніторинг на ранніх термінах вагітності за допомогою сучасного ультразвукового апарату MEDISON із використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц, у пізніші терміни – за допомогою конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехо-режимі. Основними критеріями ЗПВ вважали вкорочення шийки матки до 2,0 см і менше, відкриття цервікального каналу на 0,9 см і більше, величину відношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього зів'язу – 1,16 см.

Оцінка ефективності запропонованого профілактичного лікування проводилась на основі клініко-лабораторного моніторингу стану вагітної і плодів, а також порівняльного аналізу результатів вагітності в обстежуваного контингенту жінок, зокрема терміну та способу розродження, ускладнень в пологах та стану неонатальної адаптації новонароджених.

Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [4]. Отримані результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт достовірності p , який знаходили за таблицею Ст'юдента, був меншим за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час госпіталізації практично всі обстежувані вагітні скаржились на ниючий чи переймоподібний біль унизу живота чи попереку, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, що мажуться. В процесі лікування регрес клінічної симптоматики ЗПВ у I групі обстежуваних був найшвидшим – вже на $1,0 \pm 1,0$ день, у II групі – на $2,0 \pm 1,2$ день, у контрольній групі – на $3,0 \pm 1,5$ день. Так, на 3-тю добу лікування больові відчуття відзначали 40% жінок I групи, тоді як у II групі цей показник був достовірно вищий ($p < 0,01$) і становив 57,5% проти контрольної групи – 67,5%. Отримані результати пов'язані зі швидкою дією сублінгвальної, а потім підтримуючою дією вагінальної форми мікронізованого прогестерону. На 5-ту добу клінічна симптоматика зберігалась у 10,0% вагітних I групи, 22,5% – II групи та 27,5% пацієнток контрольної групи (рис. 2).

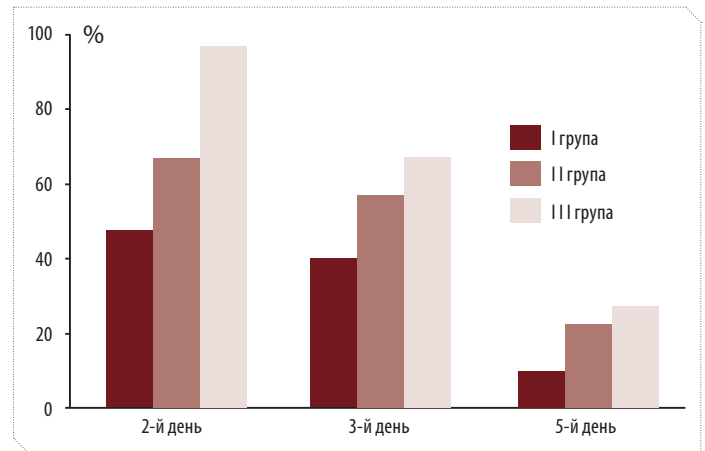


Рисунок 2. Динаміка клінічних симптомів в обстежуваних групах

Регрес УЗ-маркерів (нормалізація товщини міометрія, регрес ретрохоріальної гематоми, звуження просвіту цервікального каналу та сповільнення динаміки вкорочення шийки матки) в групах обстежуваних було відзначено на $3,2 \pm 0,5$, $4,0 \pm 0,3$ та $4,6 \pm 0,5$ добу відповідно.

Аналіз клінічних результатів застосування методу лікування та профілактики невиношування у вагітних із багатопліддям із застосуванням натурального мікронізованого прогестерону подано в таблиці.

Таблиця. Аналіз клінічних результатів лікування

| Група обстеження | Кількість жінок | Зменшення клінічних симптомів ЗПВ, день | Регрес УЗ-маркерів ЗПВ, день | Передчасний розрив плодових оболонок, кількість випадків, абс. ч. (%) | Тривалість перебування в стаціонарі, днів |
|------------------|-----------------|---|------------------------------|---|---|
| Контрольна група | 40 | $3,0 \pm 1,5^*$ | $4,6 \pm 0,5^*$ | 13 (32,5%)* | $18 \pm 1,3^*$ |
| II група | 40 | $2,0 \pm 1,2^{**}$ | $4,0 \pm 0,3^{**}$ | 10 (25,0%)** | $21 \pm 1,6^{**}$ |
| I група | 40 | $1,0 \pm 1,0$ | $3,2 \pm 0,5$ | 7 (17,5%) | $12 \pm 1,2$ |

* різниця достовірна відносно показників контрольної та I групи, $p < 0,05$

** різниця достовірна відносно показників I і II групи, $p < 0,05$

Середні рівні концентрації прогестерону на момент госпіталізації в усіх групах мали тенденцію до зниження і достовірно не відрізнялись. Під час лікування простежувалась наступна тенденція: рівні прогестерону у вагітних II групи на 3-тю добу мали менший приріст, ніж у I групі, на 5-ту та 7-му добу рівні прогестерону в плазмі крові вагітних I та II груп були ідентичними, в контрольній групі рівень прогестерону був достовірно нижчим, ніж у I та II групах протягом всього періоду лікування. Отримані результати можна пояснити швидшим всмоктуванням сублінгвальної форми прогестерону з подальшим досягненням пікової концентрації в плазмі крові, тоді як вагінальна форма мікронізованого прогестерону забезпечує первинну пікову концентрацію гормону в матковому кровотоку.

Під час моніторингу клініко-лабораторних показників відзначена відсутність запальних змін у загальних аналізах крові та сечі всіх обстежуваних. Біохімічне дослідження крові показало, що рівні показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок) та коагулограми (АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбінний час) у всіх групах знаходилися в межах референтних значень, що свідчило про відсутність порушень з боку печінки у вагітних усіх груп.

При проведенні трансвагінальної цервікометрії довжина шийки матки більше за 25 мм та закриті внутрішнє вічко маткового зіву свідчили про відсутність органічних змін з боку шийки матки. В II групі у 57,5% пацієнток довжина шийки матки була меншою за 25 мм, у 87,3% – закриті зовнішнє вічко чи його діаметр менше за 3 мм. Ці показники достовірно не відрізнялись у вагітних I групи і становили відповідно 47,6% та 89,8%. Підвищення тонуусу матки спостерігалось у пацієнток усіх трьох груп. Основними ознаками регресу УЗ-маркерів були відсутність прогресування вкорочення шийки та прогресивного збільшення діаметру внутрішнього зіву поряд із зникненням гіпертонуусу матки. У I групі на 3-тю добу у 7,5% вагітних довжина шийки матки зменшилась до 20–25 мм, а у 2,5% діаметр внутрішнього вічка збільшився до 3 мм. У II групі ця негативна динаміка була прогресивнішою: довжина шийки матки, менша за 25 мм, зафіксована у 12,5% вагітних. На 5-ту та 7-му добу прогресування вкорочення шийки матки у вагітних I групи помічено не було, проте у II та контрольній групі кількість жінок з меншою за 25 мм довжиною шийки матки зростає відповідно на 7,5% та 10%. Більшу терапевтичну ефективність та швидший ефект лікування в пацієнток I групи можна пояснити здатністю саме вагінальної форми мікронізованого прогестерону накопичуватися безпосередньо в тканинах та протидіяти структурній перебудові шийки матки.

В I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85%) випадках, у II групі – у 29 (72,5%) випадках, у контрольній – в 25 (62,5%). Перебіг пологів ускладнився передчасним розривом плодових оболонок у 7 (17,5%) пацієнток I групи, у 10 (25,0%) жінок II групи та у 13 (32,5%) вагітних контрольної групи, безводний проміжок не перевищував $7,8 \pm 1,5$ год, $8,4 \pm 1,5$ год та $12,4 \pm 2,3$ год відповідно ($p < 0,05$). Середня тривалість пологів склала $10,4 \pm 2,3$ год у I групі, $8,6 \pm 1,5$ год – у II групі та $9,5 \pm 2,6$ год в контрольній групі. Крововтрата в пологах через природні пологові шляхи склала у жінок I групи 290 ± 25 мл, у II групі – 315 ± 27

мл та в контрольній групі – 320 ± 37 мл. Патологічної крововтрати під час пологів через природні пологові шляхи в обстежуваних групах не було.

Розродження шляхом кесаревого розтину було проведено у 1 (2,5%) вагітних I групи, 4 (10%) пацієнток II групи та 5 (12,5%) вагітних контрольної групи. В I групі кесарів розтин проведено у плановому порядку: показанням було тазове передлежання першого плода з двійні. У II групі операція була проведена у плановому порядку у 2-х випадках, ще у 2-х кесарів розтин був ургентним через передчасне відшарування плаценти в I періоді пологів та дистрес плода. В контрольній групі планові операції були проведені у 2-х випадках з приводу тазового передлежання першого плода, у 3-х випадках вони були ургентними через наступні причини: дистрес плода в пологах у терміні 36 тижнів вагітності, передчасне відшарування плаценти та випадіння петель пуповини при поперечному положенні 2-го плода.

Тривалість перебування в стаціонарі склала в середньому $12 \pm 1,2$ дні серед жінок I групи, $18 \pm 1,6$ днів у II групі та $18 \pm 1,3$ серед обстежуваних контрольної групи ($p < 0,05$).

При вивченні стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп були отримані наступні результати. Середня вага новонароджених I групи склала 3245 ± 280 г, у II групі – 2865 ± 365 г, у контрольній групі – 2975 ± 325 г ($p > 0,05$). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар відповідно на 1-й та на 5-й хвилини була такою: у новонароджених I групи $7,5 \pm 1,4$ та $8,2 \pm 1,3$ балу, в II групі – $6,4 \pm 1,6$ та $7,5 \pm 1,1$ балу, в контрольній групі – $6,1 \pm 1,9$ та $7,0 \pm 1,8$ ($p_1-p_2 > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект: удвічі швидший в порівнянні з пероральною формою синтетичного дидрогестерону, що сприяє швидкому усуненню клінічних симптомів, регресу ультразвукових маркерів загрози переривання вагітності та запобігає подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки.

2. Комплексна терапія загрози передчасних пологів з використанням сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону має високий терапевтичний ефект, сприяє меншому періоду перебування в стаціонарі, зменшенню кількості ускладнень порівняно з іншими гестагенами та може бути рекомендована для широкого використання.

3. Наявність сублінгвальної та вагінальної форми мікронізованого прогестерону дозволяє за потреби переходити від однієї форми до іншої, а також поєднувати обидві форми для швидкого насичення організму вагітної прогестероном в умовах гестагенної недостатності з метою ліквідації симптомів загрози переривання вагітності.

4. Застосування натурального мікронізованого прогестерону в жінок із загрозою переривання вагітності при багатоплідді достовірно зменшує ризик передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.

- Баранов, И.И. Перинатальные исходы при многоплодных родах / И.И. Баранов, З.З. Токова, А.А.Тадевосян // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 98–102.
Baranov, I.I., Tokova, Z.Z., Tadevosyan, A.A. "Perinatal outcomes in multiple births." *Obstetrics and Gynecology* 1 (2012): 98–102.
- Вдовиченко, Ю.П. Багатоплідна вагітність: навчальний посібник. Ч. II (для викладача) / Ред.: Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько. – К.: 2011. – 360 с.
Vdovychenko, Y.P. Multiple pregnancy: a tutorial. Part II (For teacher) / Ed. by Y.P. Vdovychenko, N.H. Goyda, O.M. Yuzko. Kyiv (2011): 360 p.
- Краснопольский, В.И. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, М.В. Капустина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 79–81.
Krasnopolskiy, V.I., Novikova, S.V., Kapustina, M.V., et al. "Modern problems of multiple pregnancies." *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist* 2 (2009): 79–81.
- Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морин. – 2000. – 320 с.
Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv. Morion (2000): 320 p.
- Майоров, М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 26–29.
Mayorov, M.V. "Gestagens in obstetrical and gynecological practice." *The pharmacist* 7 (2004): 26–29.
- Almonte, L., Davis, M., Ward, C., et al. "Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay." *Twin Research and Human Genetics* 15.2 (2012): 170.
- Hassan, S.S., Romero, R., Vidyadhari, D., et al. "Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38.1 (2011): 18–31.
- Goldenberg, R.L., Iams, J.D., Mercer, B.M., et al. "The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births." *Am J Public Health* 88 (1998): 233–8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. "Practice Bulletin No. 127. Management of preterm labor." *Obstet Gynecol* 119 (2012): 1308–13.
- Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva. World Health Organization (2007).
- Romero, R., Nicolaides, K., Conde Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data." *Am J Obstet Gynecol* 206.2 (2012): 124.e1–19.
- Salazar, E.L., Calzada, L. "The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion." *Gynecol Endocrinol* 23.4 (2007): 222–5.
- Szekeress-Bartho, J., Kilar, F., Falkay, G., et al. "Progesterone – treated lymphocytes of healthy pregnant women release, a factor inhibiting, cytotoxicity and prostaglandin synthesis." *Am J Reprod Immunol* 9 (1985): 15–19.
- Szekeress-Bartho, J., Barakonyi, A., Par, G., et al. "Progesterone as an immunomodulatory molecule." *Int Immunopharmacol* 1.6 (2001): 1037–48.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. "Use of progesterone to reduce preterm birth." *Obstet Gynecol* 112 (2008): 963–5.
- Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008. Про внесення змін до наказів МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 та від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
- Order of the MOH of Ukraine No. 624 from 03.11.2008. On amendments to the MOH of Ukraine orders No. 582 from 15.12.2003 and No. 676 from 31.12.2004. "On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care." □

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ЛІКУВАННІ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ БАГАТОПЛІДДІ

I.M. Нікітіна, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету

У статті висвітлені дані щодо особливостей етіології та патогенезу загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Наведені результати клінічного дослідження ефективності комбінованої терапії загрози переривання вагітності в жінок із багатопліддям сублінгвальною та вагінальною формами мікронізованого прогестерону.

Під час дослідження проаналізовано 120 випадків вагітності подвійною з ознаками невиношування в термінах 14–28 тижнів. Першу групу обстежували склади 40 жінок, котрим у схемі лікувально-профілактичних заходів була запропонована сублінгвальна форма натурального мікронізованого прогестерону в поєднанні з вагінальною формою (препарат Лутейна). До другої групи увійшли 40 жінок, яким до схеми лікування загрози переривання вагітності був включений препарат синтетичного прогестерону (дідрогестерон). Контрольну групу склали 40 вагітних, яких лікували згідно з чинними клінічними протоколами.

Результати дослідження показали, що ефект від використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності наставав удвічі швидше в порівнянні з пероральною формою синтетичного дідрогестерону, що сприяє швидкому усуненню клінічних симптомів, регресу ультразвукових маркерів загрози переривання вагітності та запобігає подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки. Наявність сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону дозволяє за потреби переходити від однієї форми до іншої, а також поєднувати обидві форми для швидкого насичення організму вагітної прогестероном в умовах гестагенної недостатності з метою ліквідації симптомів загрози переривання вагітності.

Отже, комплексна терапія загрози передчасних пологів з використанням сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону здійснює значний терапевтичний ефект, сприяє меншому періоду перебування в стаціонарі, зменшенню кількості ускладнень порівняно з іншими гестагенами та може бути рекомендована для широкого використання. Застосування натурального мікронізованого прогестерону в жінок із загрозою переривання вагітності при багатоплідді достовірно зменшує ризик передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону, вагінальна форма мікронізованого прогестерону, загроза передчасних пологів, Лутейна.

КОМБІНІРОВАНЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ УГРОЗЫ ПЕРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МНОГОПЛОДИИ

I.H. Нікітіна, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета

В статье освещены данные об особенностях этиологии и патогенеза угрозы преждевременных родов при многоплодной беременности. Приведены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии угрозы прерывания беременности у женщин с многоплодием сублингвальной и вагинальной формами микронизированного прогестерона.

В ходе исследования проанализированы 120 случаев беременности двойней с признаками невынашивания в сроках 14–28 недель. Первую группу обследуемых составили 40 женщин, которым в схеме лечебно-профилактических мероприятий была предложена сублингвальная форма натурального микронизированного прогестерона в сочетании с вагинальной формой (препарат Лутейна). Во вторую группу вошли 40 женщин, которым в схему лечения угрозы прерывания беременности был включен препарат синтетического прогестерона (дидрогестерон). Контрольную группу составили 40 беременных, которых лечили согласно действующим клиническим протоколам.

Результаты исследования показали, что эффект от использования сублингвальной формы микронизированного прогестерона в период выраженной клинической симптоматики угрозы преждевременных родов при многоплодной беременности наступал в два раза быстрее по сравнению с пероральной формой синтетического дидрогестерона, что способствует быстрому устранению клинических симптомов, регрессу ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременности и предотвращает дальнейшее прогрессирование структурных изменений со стороны шейки матки. Наличие сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона позволяет при необходимости переходить от одной формы к другой, а также сочетать обе формы для быстрого насыщения организма беременной прогестероном в условиях гестагенной недостаточности с целью ликвидации симптомов угрозы прерывания беременности.

Следовательно, комплексная терапия угрозы преждевременных родов с использованием сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона осуществляет значительный терапевтический эффект, способствует меньшему периоду пребывания в стационаре, уменьшению количества осложнений по сравнению с другими гестагенами и может быть рекомендована для широкого использования. Применение натурального микронизированного прогестерона у женщин с угрозой прерывания беременности при многоплодии достоверно уменьшает риск преждевременных родов и улучшает перинатальные исходы.

Ключевые слова: многоплодная беременность, сублингвальная форма микронизированного прогестерона, вагинальная форма микронизированного прогестерона, угроза преждевременных родов, Лутейна.

THE COMBINED USE OF VARIOUS FORMS OF MICRONIZED PROGESTERONE IN THE TREATMENT OF THE THREAT OF TERMINATION OF PREGNANCY IN MULTIPLE PREGNANCIES

I.M. Nikitina, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department of the Sumy State University

The article highlights the data on the features of the etiology and pathogenesis of the threat of premature birth in a multiple pregnancy. The results of a clinical study of the effectiveness of combined therapy in the threat of termination of pregnancy in women with multiple pregnancies with sublingual and vaginal forms of micronized progesterone are presented.

In the course of the study 120 twins pregnancies with signs of miscarriage in terms of 14–28 weeks were analyzed. The first group consisted of 40 women who were offered a sublingual form of natural micronized progesterone in combination with the vaginal form (drug Luteina) in the scheme of treatment and prophylactic measures. The second group included 40 women, who received a synthetic progesterone preparation (dydrogesterone) for treatment of the threat of termination of pregnancy. The control group consisted of 40 pregnant women, who were treated according to the current clinical protocols.

The results of the study showed that the effect of the use of the sublingual form of micronized progesterone in the period of severe clinical symptoms of the threat of premature delivery in multiple pregnancy came out twice as fast compared to the oral form of synthetic dydrogesterone, what contributes the rapid elimination of clinical symptoms, regression of ultrasound markers of the threat of miscarriages and prevents further progression of cervix structural changes. The presence of sublingual and vaginal form of micronized progesterone allows, if necessary, to go from one form to another, and also combine both forms to quickly saturate the body of pregnant woman by progesterone in conditions of gestagen deficiency in order to eliminate the symptoms of the threat of pregnancy termination.

Therefore, complex therapy of the threat of premature birth with the use of sublingual and vaginal forms of micronized progesterone has a significant therapeutic effect, contributes to a shorter period of inpatient stay, a reduction in the number of complications compared to other gestagens and can be recommended for widespread use. The use of natural micronized progesterone in women with the threat of interruption of pregnancy in multiple pregnancies significantly reduces the risk of preterm labor and improves perinatal outcomes.

Keywords: multiple pregnancy, sublingual form of micronized progesterone, vaginal form of micronized progesterone, threat of premature birth, Luteina.