

ВАЖЛИВІСТЬ ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ НА РАННІХ І ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на досягнення сучасної науки, проблеми зниженої фертильності, безпліддя, спорадичного і звичного невиношування вагітності (НВ) не втрачають актуальності. Водночас деякі фактори ризику з кожним роком стають все актуальнішими. Зокрема серйозний ризик являє собою так зване «відкладене материнство», адже вік жінки – це встановлений фактор ризику розвитку жіночої субфертильності, аномалій плода, мертворождення й акушерських ускладнень [1, 2].

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ

Згідно з даними комп'ютерного моделювання фертильності, що включало інформацію про залежну від віку ймовірність втрати вагітності, аби мати принаймні 90-відсотковий шанс реалізувати сім'ю з двома дітьми, пари мають починати намагатися зачати, коли жінці виповниться щонайбільше 31 рік. У разі неможливості екстракорпорального запліднення пари повинні починати зачаття не пізніше 27 років. Аби мати сім'ю з однією дитиною, намагались завагітніти потрібно до 32 років (або 35 років, якщо екстракорпоральне запліднення є можливим) [3].

У когортному дослідженні факторів, пов'язаних із втратою вагітності, яке проводилось серед 696 жінок, частота втрати була вдвічі більшою у віці 35 років і більше, ніж у жінок, молодших за 35 років (відносний ризик (ВР) 1,99; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,45–2,73) [4]. В проведеному в Шотландії епідеміологічному дослідженні (n = 151 021) доведено, що ризик викидня різко зростає після 30 років, незалежно від попереднього акушерського анамнезу [5]. В іншому ретроспективному когортному дослідженні було зроблено висновок, що вік жінки понад 35 років був єдиним статистично значущим провісником ризику хромосомної аномалії в спорадичних та рецидивуючих втратах вагітності [6].

Розглядаючи чоловічий вік як фактор ризику, більшість досліджень також повідомляють про значний зв'язок між збільшенням віку чоловіка та частотою викиднів [7].

Ще одним важливим фактором ризику є стрес. Такий висновок було зроблено в двох дослідженнях, що оцінювали стрес у жінок із репродуктивними втратами: у 45 жінок із

втратами вагітності порівняно з 40 пацієнтками контрольної групи рівень загального балу за шкалою сприйнятого стресу був значно вищим [8]. В іншому дослідженні стрес та депресію оцінювали у 301 пацієнтки зі звичним НВ та у 1813 жінок зі спонтанною вагітністю. Високий рівень стресу, визначений як ≥ 19 за шкалою сприйняття стресу, був поширенішим серед жінок зі звичним НВ (41,2%) порівняно з групами контролю (23,2%). Крім того, серед жінок зі звичним НВ більш ніж у 5 разів були вищими шанси середньої та важкої депресії [9].

На основі цих досліджень можна припустити асоціацію між звичним НВ та стресом, але незрозуміло, чи є стрес наслідком звичного НВ або ж причиною наступної втрати вагітності. Одне невелике дослідження (22 жінки) показало зв'язок між стресом у матері та втратою вагітності, який, можливо, опосередкований через підвищення рівня кортизолу [10]. Однак інші дослідження не виявили доказів того, що стрес є чинником, який призводить до втрати вагітності [11, 12].

При розгляді питання хронічного ендометриту як фактора ризику була виконана серія робіт, в яких висловлюється припущення про поширеність хронічного ендометриту в 7–58% жінок зі звичним НВ [13–15]. Поширеність залежить від способу виявлення показників захворювання – в результаті застосування гістероскопії та/або імуногістохімічного дослідження з антитілами до CD138 [16–18]. Також було встановлено, що комплексна терапія хронічного ендометриту пов'язана з достовірним поліпшенням народжуваності [13, 14].

Явище ендометріальної децидуалізації, яке є механізмом змін ендометрія на ранній стадії вагітності та під час менструального циклу, ще не вивчене повністю. Однак існують дані, що клітини ендометрія реагують на якість ембріона, що приводить до імплантації нормальних ембріонів та швидкого відторгнення ендометрія в разі «генетично аномальних» ембріонів [19].

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) – стан недостатньої експозиції прогестерону для підтримки секреторного ендометрія та забезпечення нормальної імплантації ембріона з його подальшим розвитком – ще один фактор, який необхідно враховувати [20]. Насправді ембріональна імплантація являє собою критичний етап репродуктивного про-



С.О. ШУРПЯК

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-5445-6375

В.І. ПИРОГОВА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Контакти:

Шурп'як Сергій Олександрович
ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
79010, Львів, Пекарська 69
Тел.: +38 (097) 051 42 21
email: shurpyak_serhiy@yahoo.com

цесу, що складається з унікального сполучення і взаємодії біологічних явищ [21]. Успішна імплантація вимагає рецептивного ендометрія, функціонального ембріона на стадії бластоцисти та синхронізованої комунікації материнських і ембріональних тканин [22].

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНУ В ТЕРАПІЇ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Препарати прогестерону довгі роки успішно застосовуються в акушерській практиці, оскільки вони дозволяють нівелювати певні фактори ризику НВ та зменшити вплив інших чинників. Довіра лікарів до цих препаратів обумовлена не тільки клінічним досвідом, а й даними, отриманими в результаті клінічних досліджень.

Найактуальнішим для практичної охорони здоров'я продовжує залишатися питання обґрунтованості призначення прогестагенів у терапії загрозливого і звичного викидня як з метою лікування, так і з метою профілактики репродуктивних втрат.

Багато авторів вважають, що однією з провідних причин НВ на ранніх термінах (у I триместрі) є генетичні чинники, в результаті дії яких утворюється нежиттєздатний ембріон із хромосомними дефектами. Самовільне переривання вагітності в подібних випадках розглядається як один із механізмів природного біологічного відбору і в подальшому, як правило, не призводить до порушень жіночої репродуктивної функції.

Можливості прогестеронової терапії при ускладненні вагітності клінічно значущі, але не безмежні, особливо при спонтанному викидні. Результати наукових робіт, які в цілому підтвердили ефективність застосування гестагенів із профілактичною і лікувальною метою при НВ, стали основою клінічних протоколів та рекомендацій.

Разом із тим питання, чи варто боротися за кожен вагітність в ситуації, коли загроза переривання виникла на ранньому терміні вперше, в різних країнах вирішується по-різному. У країнах Європи думка однозначна: найкращий варіант ведення пацієток зі спонтанним загрозливим викиднем – стратегія невтручання. В нашій країні відповідь на це питання не є такою очевидною. З одного боку, складна демографічна ситуація і неухильне зниження народжуваності часом змушує лікарів робити активні спроби збереження будь-якої гестації. З іншого – на причини багатьох спорадичних репродуктивних втрат неможливо вплинути жодним із наявних методів лікування.

Відповідно до затверджених інструкцій із застосування, при загрозливому і звичному викидні можуть бути використані прогестагени – мікронізований прогестерон і дидрогестерон. Головний очікуваний ефект від їх застосування довгий час оцінювався за показником зниження частоти викиднів у порівнянні із застосуванням плацебо або відсутністю лікування. У цьому, мабуть, криється одне з основних протиріч сучасної медицини: оцінка зниження частоти викиднів у терміні 16–20 тижнів не є клінічно значущим показником. Основною метою терапії НВ як для самої жінки, так і для її лікаря є народження в належний термін здорового малюка, у зв'язку з чим вже немає змоги не враховувати можливість ризику, що виникають на пізніших термінах вагітності.

Крім того, складно переоцінити важливість прогестерону на прекоцепційному етапі, оскільки ендометрій має бути готовий сприйняти ембріон. Цей стан називається матковою сприйнятливістю для імплантації, або «вікном імплантації», і триває протягом обмеженого часу. На цьому етапі середовище матки сприяє росту та розвитку бластоцисти. Основними гормонами, що беруть участь у виникненні «вікна імплантації», є стероїди яєчників, прогестерон і естроген. Чутливість матки до імплантації класифікується як попередньо рецептивна, рецептивна та ареактивна (рефрактерна) фази. Гістологічно і функціонально в цей час ендометрій класифікується як секреторна фаза в нормальному менструальному циклі.

Під час секреторної фази матка вважається попередньо рецептивною орієнтовно протягом перших 7 днів після овуляції; потім вона стає рецептивною впродовж середини секреторної фази, яка триває 7–10 днів після овуляції; а ареактивна (рефрактерна) фаза включає решту секреторної фази [23]. Молекулярні та генетичні дослідження свідчать, що сигнальні молекули, які продукуються локально, включаючи цитокіни, фактори росту, фактори транскрипції гомеобоксів, медіатори ліпідів та морфогенів, разом із гормонами яєчників слугують факторами аутокринної і паракринної регуляції забезпечення рецептивності ендометрія [24]. Саме тому процес імплантації включає в себе взаємодію декількох факторів, таких як інтегрини на поверхнях бластоцисти та рецептивного ендометрія, прогестерону, який стимулює рецептивність ендометрія і низки цитокінів, таких як інтерлейкін 1-го типу та епідермальний фактор росту, що беруть участь у регуляції імунної толерантності ендометрія, експресії виробництва інтегрину та простагландинів [23, 24].

На сьогодні наявні нові переконливі дані, що свідчать на користь призначення прогестерону пацієткам під час прекоцепційного етапу. Вважається, що перевагу необхідно надавати використанню вагінального прогестерону, при цьому в ідеалі прогестероновий агент не повинен змінюватись від моменту прекоцепційної підготовки до моменту доношування вагітності. Так, на ранніх термінах вагітності при так званій предімплантаційній підготовці прогестерон забезпечує синхронну трансформацію ендометрія. Окрім цього, доведено, що прогестерон підвищує експресію генів НОХА10 та НОХА11 у децидуальній тканині, що забезпечує повноцінну рецепцію [21]. На сьогодні вплив на гени групи НОХА10 та НОХА11 доведено тільки щодо біоідентичного прогестерону [25]. Окрім вищевказаних властивостей, прогестерон також:

- модулює імунну відповідь материнського організму [26, 27];
- зменшує маткові скорочення [28–30];
- покращує матково-плацентарний кровотік [31, 32];
- блокує фетальну запальну відповідь [33].

Так, дослідники з університету штату Іллінойс у Чикаго та Єльського університету (США) провели обсерваційне когортне дослідження з використанням ретроспективно зібраних даних. У дослідження увійшли 116 жінок, які втратили щонайменше дві вагітності у ранньому терміні гестації. Біопсія ендометрія виконувалась через 9–11 днів після піку лютеїнізуючого гормону. Жінки з хронічним ендометритом,

затримкою дозрівання ендометрія та залозисто-стромальною дисинхронією не включалися в дослідження. Критеріями ефективності вважались настання і тривалість вагітності більше 10 тижнів. Вагінальний мікронізований прогестерон призначався в дозі 100–200 мг кожні 12 годин. Жінки, які не отримували прогестерону, склали групу контролю. В результаті було доведено, що успішність вагітностей була вищою в жінок, які приймали мікронізований прогестерон, порівняно з контролем: 68% (86/126) проти 51% (19/37) (BP 2,1, 95% ДІ 1,0–4,4) [34].

Результати звіту групи експертів Європейського товариства з репродукції та ембріології людини (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) зі спеціальних питань ранньої вагітності (Special Interest Group Early Pregnancy, SIGEP) [35], які ґрунтувалися на огляді медичних джерел за 28 років, показали, що в жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності, особливо з утворенням ретрохоріальних і ретроплацентарних гематом, підвищений ризик передчасних пологів (перш за все ранніх), затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП), відшарування плаценти у II і III триместрах вагітності (рис. 1). До групи ризику за дуже ранніми передчасними пологами, ЗВРП, кровотечами в II і III триместрах вагітності відносяться також пацієнтки, які втратили 2 і більше вагітності на будь-яких термінах. У зв'язку з цим настав час визнати, що об'єктивним критерієм оцінки проведеного лікування пацієнток із ускладненнями ранньої вагітності (кровотечами із статевих шляхів, які передують викиднями в анамнезі) може бути тільки показник живонародження.

Висновок експертів групи SIGEP ESHRE, огляд досліджень за 28 років [1]

Пацієнтки, які втратили 2 і більше вагітності на будь-яких термінах – група ризику за дуже ранніми передчасними пологами, ЗВРП, кровотечами в II і III триместрах вагітності

У жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності, утворенням ретрохоріальних і ретроплацентарних гематом підвищений ризик передчасних пологів, перш за все ранніх, ЗВРП, відшарування плаценти у II і III триместрах вагітності

Рисунок 1. Вплив ускладнень в анамнезі на ранніх термінах на розвиток пізніх ускладнень вагітності

У квітні 2019 року Національний інститут охорони здоров'я та медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) опублікував оновлені рекомендації [36], в яких зокрема йдеться про те, що дані мета-аналізу декількох невеликих досліджень дозволяють припустити, що прогестагени працюють ефективніше за плацебо. Однак з позицій доказової медицини для підтвердження даного припущення потрібно проведення мультицентрового рандомізованого контрольованого дослідження з високою статистичною потужністю за участю жінок, які отримують лікування прогестероном в порівнянні з плацебо, щоб виявити відмінності в довгострокових результатах. Популяція для дослідження – жінки з болем і вагінальною кровотечею та наявністю підтвердженої життєздатної внутрішньоматкової вагіт-

ності в терміні від 6 до 12 тижнів гестації; завдання дослідження – оцінка живонародження в групах, результатів вагітності та наявності вроджених аномалій. До 2019 р. доказова база прогестагенів не мала жодного дослідження, відповідного даним критеріям, а роботи, опубліковані раніше, мали невелику вибірку і слабку методологічну якість, при цьому оцінка ефективності проведеного лікування в порівнянні з плацебо здійснювалася на підставі зниження частоти викиднів.

У зв'язку з цим особливого значення для клінічної практики набувають результати нещодавно опублікованого незалежного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage) щодо використання прогестерону при спонтанних викиднях, проведеного на базі 48 клінічних центрів Великобританії під керівництвом професора Arri Commarasamy [37]. Це перше і єдине в історії прогестагенів дослідження за участю 4 150 пацієнток з кровотечами зі статевих шляхів на ранніх термінах вагітності й оцінкою показника живонародження в терміні ≥ 34 тижнів як первинної кінцевої точки. Головним спонсором дослідження виступив Бірмінгемський університет (University of Birmingham) за підтримки Національного центру з вивчення викиднів Tommy's (Tommy's National Center for Miscarriage Research) і Національного інституту досліджень в області здоров'я Великобританії (National Institute for Health Research). Як препарат прогестерону в дослідженні використовувався Утрожестан® (виробництва компанії Besins Healthcare) (табл.).



INSTITUTE OF METABOLISM AND SYSTEMS RESEARCH

FUNDED BY



National Institute for Health Research

UNIVERSITY OF BIRMINGHAM



Birmingham Clinical Trials Unit



National Centre for Miscarriage Research

Таблиця. Характеристики дослідження PRISM

Характеристики	Опис
Популяція пацієнтів	Загроза викидня у I триместрі (кров'яні виділення зі статевих шляхів)
Досліджувана терапія	Мікронізований прогестерон 400 мг вагінально 2 рази на добу до 16 тижнів вагітності
Група порівняння	Плацебо
Первинна кінцева точка	Живонародження після 34 тижнів вагітності
Розмір вибірки	4 150 учасниць
Дослідницькі центри	48 (Великобританія)
Спонсор дослідження	Бірмінгемський університет (Великобританія)

У пацієнток, які увійшли до дослідження PRISM та отримували інтравагінально мікронізований прогестерон, частота живонародження була на 3% вищою в порівнянні з групою плацебо. В абсолютних цифрах – це на 54 живих дитини більше в матерів, які отримували лікування прогестероном (BP 1,03; 95% ДІ 1,00–1,07, $p = 0,08$). Гранична статистична значущість наштовхнула дослідників на думку про доцільність визначення основних ефектів в підгрупах, що стало можливим завдяки високій статистичній потужності PRISM (понад 4 000 пацієнток) (рис. 2).

Як уже зазначалося раніше, однією з провідних причин переривання вагітності на ранніх термінах є генетичні чинники, які можуть досягати 80% у першовагітних [38]. Дана

Кількість попередніх викиднів		Плацебо	Прогестерон	BP (95% ДІ)
0	Генетичні причини до 80%	75%	840/1127	0,99 (0,95–1,04), p = 0,71
		74%	824/1111	
1–2		72%	534/738	1,05 (1,00–1,12), p = 0,07
		76%	591/777	
3 і більше	Звичайний викидень	57%	85/148	1,28 (1,08–1,54), p = 0,004
		72%	98/137	
Загальний результат для 1 і більше (будь-яка кількість) викиднів		70%	619/886	1,09 (1,03–1,15), p = 0,003
		75%	689/914	

Рисунок 2. Аналіз ефектів вагінального прогестерону в підгрупах дослідження PRISM

обставина пояснює відсутність ефекту прогестерону в порівнянні з плацебо в пацієнок, які не мали викиднів в анамнезі. Разом із тим, дані M. Ogasawara et al. (2000) [39] відображають ще одну важливу закономірність – внесок генетичних факторів поступально знижується в міру збільшення кількості викиднів в анамнезі. Що вищою є кількість попередніх викиднів, то більша ймовірність наявності в ембріона нормального каріотипу, що підвищує шанси проведеного лікування (рис. 3).

Подальший аналіз у підгрупах показав: що вищим є число попередніх викиднів, то ефективніше працює мікронізований прогестерон у жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності (тобто із загрозливим викиднем).

Найкращі результати були досягнуті в пацієнок із трьома і більше викиднями в анамнезі, де шанси народження живої дитини при використанні мікронізованого прогестерону (препарат Утрожестан®) збільшилися на 28% (BP 1,28, 95% ДІ 1,08–1,51, p = 0,004).

Важливим є також той факт, що дослідження PRISM надало клініцистам докази найвищого рівня (1A), що застосування препарату Утрожестан® в дозі 800 мг/доба до 16 тижнів гестації є безпечним для плода (частота вроджених аномалій не відрізнялася в групі вагінального прогестерону і плацебо) та не перешкоджає відторгненню генетично неповноцінного ембріона.

Дослідження PRISM – це значуща подія в історії застосування прогесте-

рону під час вагітності, що відповідає найвищим стандартам доказової медицини і вимогам реальної клінічної практики.

На підставі отриманих результатів група міжнародних експертів у складі Arri Commarasamy (Великобританія), Gian Carlo Di Renzo (Італія), Roberto Romero (США) розробили рекомендації щодо ефективного застосування вагінального мікронізованого прогестерону в пацієнок із ризиком НВ, які нині готуються до публікації. Вперше ця інформація була представлена учасникам Міжнародної школи перинатальної і репродуктивної медицини (International and European School of Perinatal and Reproductive Medicine), яка проходила 5–6 вересня 2019 року у Флоренції. У своїй доповіді професор Di Renzo зазначив, що нові дані вказують на необхідність застосування вагінального прогестерону в пацієнок груп ризику в адекватних дозах. Зокрема, для пацієнок із вагінальними кровотечами в I триместрі і наявністю викиднів в анамнезі рекомендована доза прогестерону становить 800 мг/доба до 22–24 тижнів вагітності.

Для пацієнок зі звичним НВ критично важливим є призначення вагінального прогестерону з прегравідарного етапу, в лютеїновій фазі циклу, що передуює зачаттю, з метою профілактики викидня при плануванні нової вагітності [40].

Беручи до уваги, що пацієнтки зі звичним НВ мають підвищений ризик передчасних пологів [41], подальше застосування вагінального прогестерону в жінок цієї групи виправдано з профілактичною метою відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) від 2015 р. для зниження ризику передчасних пологів [42].

Більше можливостей і більше здорових новонароджених: на сьогоднішній день дані про неонатальні ефекти і здоров'я новонародженого відповідно до найвищих стандартів доказової медицини доступні для єдиного вагінального прогестерону в капсулах (препарат Утрожестан®) на підставі низки досліджень – міжнародного багатоцентрового рандомі-

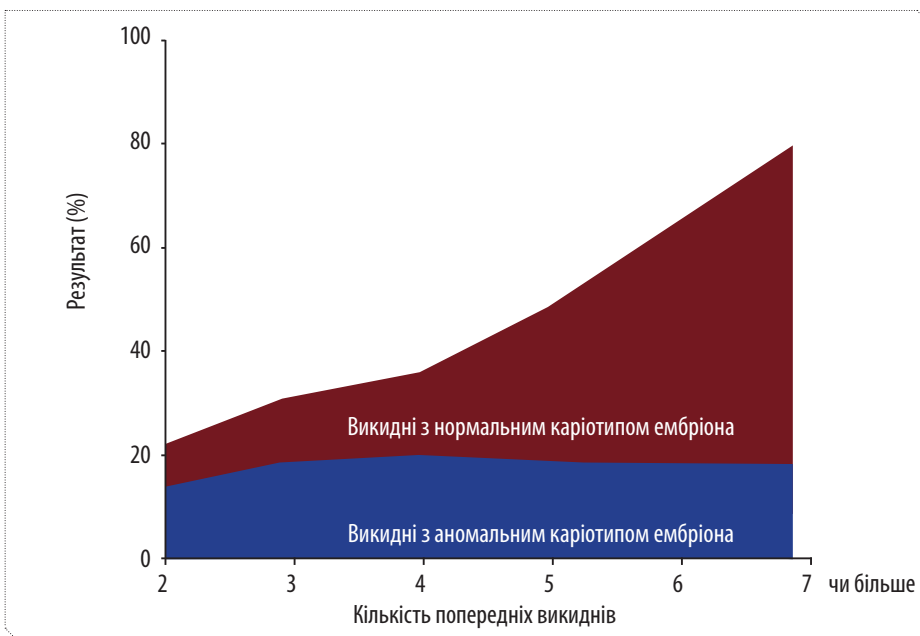


Рисунок 3. Ембріональний каріотип абортів та кількість попередніх викиднів

зованого плацебо-контрольованого дослідження PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriages) з вивчення впливу вагінального прогестерону в I триместрі вагітності на частоту живонародження і виживання новонароджених у жінок зі звичним НВ неясного генезу в анамнезі [43], PRISM [37] і багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження з вивчення вагінального прогестерону для профілактики передчасних пологів OPPTIMUM (dOes Progesterone Prophylaxis To prevent preterm labour IMprove oUtcoMe?) [44].

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНУ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Крім того, на даний час проведено ряд рандомізованих клінічних досліджень, в яких вивчався ефект вагінального прогестерону для запобігання передчасним пологам.

Результати першого рандомізованого клінічного дослідження з вивчення ефективності вагінального прогестерону в профілактиці передчасних пологів у жінок із короткою шийкою матки було представлено da Fonseca et al. [45] від імені Групи скринінгу Фонду фетальної медицини другого триместру (Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group) Великобританії. У цьому дослідженні жінкам із короткою шийкою матки (≤ 15 мм при трансвагінальному УЗД) між 20 та 25 тижнями вагітності призначався вагінальний прогестерон (200 мг мікронізованого прогестерону) або плацебо (сафлорова олія). Лікування тривало від 24-го до 34-го тижнів вагітності. Основним результатом дослідження було зниження частоти спонтанних передчасних пологів в терміні менше 34 тижнів вагітності. Пацієнтки групи прогестерону мали меншу частоту передчасних пологів, ніж у групі плацебо (19,2% (24/125) проти 34,4% (43/125) відповідно) при подібній частоті побічних явищ.

Дослідження PREGNANT було присвячено визначенню впливу вагінального прогестерону на швидкість розвитку передчасних пологів у жінок із сонографічно короткою шийкою матки [46]. Це багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження включало безсимптомних жінок із порівнюваним терміном гестації та сонографічно короткою шийкою матки (10–20 мм) на 19+0 до 23+6 тижнів гестації. Пацієнтки були рандомізовані для щоденного отримання 90 мг вагінального прогестерону проти плацебо, починаючи з 20 до 23+6 тижня і до 36+6 тижнів гестації, розриву навколоплідного міхура або пологів (за лежно від того, що відбулося раніше). Первинною кінцевою точкою були визначені передчасні пологи до 33 тижня вагітності. Проаналізовано дані 458 рандомізованих жінок. У пацієнток, які приймали вагінальний прогестерон, виявлено значно нижчий показник передчасних пологів до 33 тижня вагітності, ніж у пацієнток групи плацебо (8,9% проти 16,1%, ВР 0,55, 95% ДІ 0,33–0,92, $p = 0,02$; після поправки – ВР 0,54, 95% ДІ 0,33–0,89, $p = 0,01$). Було підраховано, що для запобігання одному випадку передчасних пологів до 33 тижня гестації лікування вагінальним прогестероном потребують 14 жінок із шийкою матки довжиною 10–20 мм. Крім того, відбулося значне зниження швидкості передчасних пологів у терміні менше 35 та менше 28 тижнів вагітності. Важливо, що новонароджені, матері яких отримували вагінальний прогестерон, мали значно нижчу частоту респіраторного дистрес-синдрому, ніж ті, які приймали плацебо (3% проти 7,6%, ВР 0,39, 95% ДІ 0,17–0,92, $p = 0,03$). Кількість жінок, які потребували лікування для попередження одного випадку респіраторного дистрес-синдрому, становила 22. Зниження частоти цього синдрому залишалось значним і після внесення поправок (ВР 0,40, 95% ДІ 0,17–0,94, $p = 0,03$). Частота інших неонатальних несприятливих результатів не була статистично значущою, а жодних доказів потенційної небезпеки не отримано.

денного отримання 90 мг вагінального прогестерону проти плацебо, починаючи з 20 до 23+6 тижня і до 36+6 тижнів гестації, розриву навколоплідного міхура або пологів (за лежно від того, що відбулося раніше). Первинною кінцевою точкою були визначені передчасні пологи до 33 тижня вагітності. Проаналізовано дані 458 рандомізованих жінок. У пацієнток, які приймали вагінальний прогестерон, виявлено значно нижчий показник передчасних пологів до 33 тижня вагітності, ніж у пацієнток групи плацебо (8,9% проти 16,1%, ВР 0,55, 95% ДІ 0,33–0,92, $p = 0,02$; після поправки – ВР 0,54, 95% ДІ 0,33–0,89, $p = 0,01$). Було підраховано, що для запобігання одному випадку передчасних пологів до 33 тижня гестації лікування вагінальним прогестероном потребують 14 жінок із шийкою матки довжиною 10–20 мм. Крім того, відбулося значне зниження швидкості передчасних пологів у терміні менше 35 та менше 28 тижнів вагітності. Важливо, що новонароджені, матері яких отримували вагінальний прогестерон, мали значно нижчу частоту респіраторного дистрес-синдрому, ніж ті, які приймали плацебо (3% проти 7,6%, ВР 0,39, 95% ДІ 0,17–0,92, $p = 0,03$). Кількість жінок, які потребували лікування для попередження одного випадку респіраторного дистрес-синдрому, становила 22. Зниження частоти цього синдрому залишалось значним і після внесення поправок (ВР 0,40, 95% ДІ 0,17–0,94, $p = 0,03$). Частота інших неонатальних несприятливих результатів не була статистично значущою, а жодних доказів потенційної небезпеки не отримано.

ВИСНОВОК

Прогестерон є одним з найважливіших гормонів, що забезпечує ранню підтримку вагітності. За сучасними світовими даними, саме природний мікронізований прогестерон має бути препаратом вибору при лікуванні звичного НВ, і згідно зі світовими клінічними протоколами його використання має розглядатись як терапія першої лінії в менеджменті даної когорти пацієнток – як при природному зачатті, так і в циклах допоміжних репродуктивних технологій. Одним із ключових моментів досягнення живонародження є послідовне використання одного виду гестагену впродовж вагітності, починаючи з етапу прегравідарної підготовки.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nybo Andersen, A.M., Wohlfahrt, J., Christens, P., et al. "Maternal age and fetal loss: population based register linkage study." *BMJ* 320 (2000): 1708–12.
- Sauer, M.V. "Reproduction at an advanced maternal age and maternal health." *Fertil Steril* 103 (2015): 1136–43.
- Habbema, J.D., Eijkemans, M.J., Leridon, H., te Velde, E.R. "Realizing a desired family size: when should couples start?" *Hum Reprod* 30 (2015): 2215–21.
- Lo, W., Rai, R., Hameed, A., et al. "The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage." *J Family Community Med* 19 (2012): 167–71.
- Bhattacharya, S., Townend, J., Bhattacharya, S. "Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150 (2010): 24–7.
- Grande, M., Borrell, A., Garcia-Posada, R., et al. "The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage." *Hum Reprod* 27 (2012): 3109–17.
- Sharma, R., Agarwal, A., Rohra, V.K., et al. "Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring." *Reprod Biol Endocrinol* 13 (2015): 35.
- Li, W., Newell-Price, J., Jones, G.L., et al. "Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage." *Reprod Biomed Online* 25 (2012): 180–9.
- Kolte, A.M., Olsen, L.R., Mikkelsen, E.M., et al. "Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss." *Hum Reprod* 30 (2015): 777–82.
- Nepomnaschy, P.A., Welch, K.B., McConnell, D.S., et al. "Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (2006): 3938–42.
- Nelson, D.B., Grisso, J.A., Joffe, M.M., et al. "Does stress influence early pregnancy loss?" *Ann Epidemiol* 13 (2003): 223–9.
- Plana-Ripoll, O., Parner, E., Olsen, J., Li, J. "Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study." *J Epidemiol Community Health* 70 (2016): 424–9.
- Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., et al. "Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment." *Reprod Sci* 21 (2014): 640–7.
- McQueen, D.B., Bernardi, L.A., Stephenson, M.D. "Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise." *Fertil Steril* 101 (2014): 1026–30.
- McQueen, D.B., Perfetto, C.O., Hazard, F.K., Lathi, R.B. "Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss." *Fertil Steril* 104 (2015): 927–31.
- Kitaya, K. "Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages." *Fertil Steril* 95 (2011): 1156–8.
- Russell, P., Sacks, G., Tremellen, K., Gee, A. "The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure."

- III: Further observations and reference ranges." *Pathology* 45 (2013): 393–401.
18. Bouet, P.E., El Hachem, H., Monceau, E., et al. "Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis." *Fertil Steril* 105 (2016): 106–10.
19. Lucas, E.S., Dyer, N.P., Murakami, K., et al. "Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss." *Stem Cells* 34 (2016): 346–56.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." *Fertil Steril* 103 (2015): e27–32.
21. Cakmak, H., Taylor, H.S. "Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment." *Hum Reprod Update* 17 (2011): 242–53.
22. Simon, C., Martin, J.C., Pellicer, A. "Paracrine regulators of implantation." *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14 (2000): 815–26.
23. Wang, H., Dey, S.K. "Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models." *Nat Rev Genet* 7 (2006): 185–99.
24. Dey, S.K., Lim, H., Das, S.K., et al. "Molecular cues to implantation." *Endocr Rev* 25 (2004): 341–73.
25. Мальцева Л.И., Бриль Ю.А. Правила протокола. Препараты прогестерона в клинических рекомендациях (под редакцией Радзинского В.Е.). – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018.
- Maltseva, L.I., Bril, Y.A. Protocol Rules. Progesterone preparations in clinical recommendations (ed. by V. Radzinsky). Moscow. Editorial board of StatusPraesens Journal (2018).
26. Druckmann, R., et al. "Progesterone and the immunology of pregnancy." *J Steroid Biochem Mol Biol* 97 (2005): 389–96.
27. Szekeres-Bartho, J., et al. "Progesterone as an immunomodulatory molecule." *Int Immunopharmacol* 1 (2001): 1037–48.
28. Fanchin, R., et al. "Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation." *Hum Reprod* 15 (2000): 90–100.
29. Perusquia, M., et al. "Influence of 5 alpha- and 5 beta-reduced progestins on the contractility of isolated human myometrium at term." *Life Sci* 68 (2001): 2933–44.
30. Chanrachakul, B., et al. "Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine I isolated pregnant human myometrium." *Am J Obstet Gynecol* 192 (2005): 458–63.
31. Liu, J., et al. "The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neo cells." *Mol Hum Reprod* 13 (2007): 869–74.
32. Czajkowski, K., et al. "Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone." *Fertil Steril* 87 (2007): 613–8.
33. Schwartz, N., et al. "Progesterone suppresses the fetal inflammatory response *in vivo*." *Am J Obstet Gynecol* 201 (2009): 211–9.
34. Stephenson, M.D., McQueen, D., Winter, M., et al. "Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss." *Fertil Steril* 107.3 (2017): 684–90.
35. van Oppenraaij, R.H.F., et al. "Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy. Events and complications: a review." *Human Reproduction Update* 15.4 (2009): 409–21.
36. NICE Guideline NG 126. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (2019).
37. Coomarasamy, A., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy." *N Engl J Med* 380 (2019): 1815–24.
38. MSD Manual for the Professional. Available from: [https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics], last accessed Sept 17, 2019.
39. Ogasawara, M., et al. "Embryotic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriage." *Fertil Steril* 73.2 (2000): 300–4.
40. European Society of Human Reproduction and Embryology. Recurrent pregnancy loss Guideline of the ESHRE (2017).
41. Field, K., Murphey, D.J. "Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study." *Human Reproduction* 30.5 (2015): 1239–45.
42. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. "Best practices in maternal fetal medicine." *Int J Gynecol Obstet* 128 (2015): 80–2.
43. Coomarasamy, A., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 373 (2015): 2141–8.
44. Norman, J.E., et al. "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial." *Lancet* 387 (2016): 2106–16.
45. Fonseca, E.B., Celik, E., Parra, M., et al. "Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix." *N Engl J Med* 357 (2007): 462–9.
46. 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 Obstet Gynecol* 38 (2011): 18–31. □

ВАЖЛИВІСТЬ ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ НА РАННІХ І ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ

Огляд літератури

С.О. Шурпак, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, м. Львів
В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, м. Львів

Прогестерон – ключовий гормон для настання та підтримки вагітності. Проблема зниженої фертильності, безпліддя стає все більш актуальною, що в свою чергу ще більш загострює проблему невиношування вагітності. Метою цього огляду є висвітлення нової інформації, що базується на сучасних наукових доказах, даних доказової медицини та світових клінічних протоколах, узагальнення фактичних знань щодо важливості послідовного використання одного виду гестагену для прееконцепційної підготовки, лікування і профілактики загрози переривання вагітності в різних термінах та клінічних умовах. Проаналізовані дані свідчать, що саме природний мікронізований прогестерон має бути препаратом вибору при лікуванні звичайного невиношування, пов'язаного з недостатністю лютеїнової фази, при цьому на етапі прееконцепційної підготовки важливо використовувати один вид гестагенів. Сьогодні препарати вагінального мікронізованого прогестерону використовуються як підтримка лютеїнової фази під час циклів екстракорпорального запліднення через відносну легкість їх застосування та еквівалентність внутрішньом'язовому прогестерону. Вагінальний прогестерон має переваги внаслідок ефекту первинного проходу через матку, при якому концентрація в тканинах ендометрія зазвичай набагато більша, ніж у сироватці. Згідно з даними незалежного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження PRISM, доведена ефективність вагінального мікронізованого прогестерону в жінок із коротечкою зі статевих шляхів на ранніх термінах вагітності (клініка загрози викидня). В пацієнток, які отримували мікронізований прогестерон, частота живонародження була достовірно вищою на 3% порівняно з плацебо, що в абсолютних цифрах на 54 живонароджених дитини більше. Найкращі результати були досягнуті і в пацієнток з трьома і більше викиднями в анамнезі, де шанси живонародження при використанні мікронізованого прогестерону (препарат Утрожестан®) достовірно збільшилися на 28%. Важливим є також доведення факту, що застосування препарату Утрожестан® в дозі 800 мг/доба до 16 тижнів гестації є безпечним для плода (частота вроджених аномалій не відрізнялася в групі вагінального прогестерону і плацебо) і не перешкоджає відтворенню генетично неповноцінного ембріона.

Ключові слова: мікронізований натуральний прогестерон, невиношування вагітності, недостатність лютеїнової фази, вагінальний шлях введення, прогестерон, Утрожестан.

ВАЖНОСТЬ ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ

Обзор литературы

С.А. Шурпак, д. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, г. Львов
В.И. Пирогова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, г. Львов

Прогестерон – ключевой гормон для наступления и поддержания беременности. Проблема сниженной фертильности, бесплодия становится все более актуальной, что в свою очередь еще более обостряет проблему невынашивания беременности. Целью этого системного обзора является освещение новой информации, базирующейся на современных научных доказательствах, данных доказательной медицины и мировых клинических протоколах, обобщение фактических знаний о важности последовательного использования одного вида гестагена для прееконцепционной подготовки, лечения и профилактики угрозы прерывания беременности в разных сроках и клинических условиях. Проанализированные данные свидетельствуют, что именно естественный микроинформированный прогестерон должен быть препаратом выбора при лечении привычного невынашивания, связанного с недостаточностью лютеиновой фазы, при этом на этапе прееконцепционной подготовки важно использовать один вид гестагенов. В настоящее время препараты вагинального микроинформированного прогестерона используются как поддержка лютеиновой фазы во время циклов экстракорпорального оплодотворения из-за относительной легкости их применения и эквивалентности внутримышечному прогестерону. Вагинальный прогестерон имеет преимущества из-за эффекта первичного прохождения через матку, при котором концентрация в тканях эндометрия, как правило, гораздо больше, чем в сыворотке крови. Согласно данным независимого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PRISM, доказана эффективность вагинального микроинформированного прогестерона у женщин с коротечком из половых путей на ранних сроках беременности (клиника угрозы выкидыша). У пациенток, получавших микроинформированный прогестерон, частота живорождения была достоверно выше на 3% по сравнению с плацебо, что в абсолютных цифрах на 54 живорожденных ребенка больше. Наилучшие результаты были достигнуты у пациенток с тремя и более выкидышами в анамнезе, где шансы живорождения при использовании микроинформированного прогестерона (препарат Утрожестан®) достоверно увеличились на 28%. Важно также доказательство того факта, что применение препарата Утрожестан® в дозе 800 мг/сут до 16 недель гестации является безопасным для плода (частота вроджених аномалий не отличалась в группе вагинального прогестерона и плацебо) и не препятствует отторжению генетически неполноценного эмбриона.

Ключевые слова: микроинформированный натуральний прогестерон, невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы, вагинальный путь введения, прогестерон, Утрожестан.

THE IMPORTANCE OF PROGESTERONE FOR THE SAFETY OF PREGNANCY AT EARLY AND LATE TERMS

Literature review

S.O. Shurpyak, MD, associate professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, FPE of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv
V.I. Pyrohova, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, FPE of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Progesterone is a key hormone to support pregnancy and pregnancy onset. Problem of low fertility, infertility is becoming increasingly important, which in turn further exacerbates miscarriage. The aim of this systematic review is to elucidate new information based on current scientific evidence, evidence-based medicine and world clinical protocols, summarize actual knowledge of the importance of sequential use of one type of gestagen for pre-conceptual preparation, treatment, and prevention of the risk of pregnancy termination in different clinical settings. Analysed data indicate that it is natural micronized progesterone to be the drug of choice in the treatment of habitual miscarriage associated with luteal phase deficiency, and it is important to use one type of gestagen at the pre-conception stage. Currently, vaginal drugs of micronized progesterone used to support the luteal phase during IVF cycles due to the relative ease of use and efficiency equivalence to intramuscular progesterone. Vaginal progesterone has advantages due to the effect of primary passage through the uterus, its concentration in endometrial tissues is usually much higher than in serum. An independent, randomized, double-blind, placebo-controlled trial PRISM showed the efficacy of vaginal micronized progesterone in women with genital bleeding early in pregnancy (clinic of abortion). In a group of micronized progesterone the rate of live birth was higher by 3% compared to placebo, which in absolute numbers was greater for 54 live births. The best results were achieved in patients with a history of 3 or more miscarriages, where the odds of live birth due to micronized progesterone (Utrogestan®) increased by 28%. Also it is important that Utrogestan® at a dose of 800 mg/day for up to 16 weeks of gestation is safe for the fetus (the frequency of congenital abnormalities did not differ in the vaginal progesterone and placebo group) and did not prevent the rejection of the genetically defective embryo.

Keywords: micronized natural progesterone, pregnancy miscarriage, luteal phase deficiency, vaginal route of administration, progesterone, Utrogestan.