

МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН У КОМПЛЕКСНІЙ ПРЕГРАВІДАРНІЙ ПІДГОТОВЦІ ТА ВЕДЕННІ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ



С.І. ЖУК

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-1565-8166

С.Б. ЧЕЧУГА

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-0614-4534

О.А. НОЧВІНА

д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0332-7610

Контакти:

Ночвіна Олена Анатоліївна
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства
та гінекології №2
21000, Вінниця, Пирогова 56
Тел.: +38 (067) 964 87 18

ВСТУП І АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Невиношування вагітності (НВ) є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я не лише в Україні, а й у всьому світі. Частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10–25%. Частота звичного викидня в структурі НВ складає від 5 до 20%, і тенденції до її зниження не простежується. Саме тому звичне невиношування вагітності (ЗНВ) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, оскільки самовільне переривання вагітності в подальшому негативно впливає на процеси гестації, веде до зростання акушерської патології, перинатальної захворюваності та смертності [3, 20, 24].

Імплантація ембріона – найважливіший етап у настанні вагітності, який досі залишається одним із найменш вивчених факторів в генезі її невиношування. Ендометрій – унікальна тканина, яка щомісячно зазнає циклічних змін, що призводять до менструації, проліферації, секреції та децидуалізації під впливом яєчникових стероїдів [2, 4, 6]. Ендометрій містить велику кількість імунокомпетентних клітин, природних кілерів, макрофагів, Т-лімфоцитів і нейтрофілів, склад та щільність яких періодично коливаються. Залежні від менструального циклу (МЦ) зміни в даних субпопуляціях лейкоцитів та їхніх медіаторів, вірогідно, відіграють провідну роль в імплантації шляхом впливу на рецептивність ендометрія. Саме ця властивість забезпечує необхідні етапи імплантації: орієнтацію бластоцисти в порожнині матки відносно місця майбутньої імплантації, адгезію на поверхні ендометрія та інвазію в порожнину матки [5, 8, 12].

Хронічний ендометрит (ХЕ) визначається як локалізоване запалення слизової оболонки ендометрія, що характеризується наявністю набряку, підвищеною щільністю стромальних клітин, дисоційованим дозріванням між епітеліальними клітинами та фібробластами строми, а також наявністю інфільтрату плазматичних клітин у стромі. Ці зміни на рівні мікросередовища можуть впливати на сприйнятливості ендометрія [4, 10]. Саме в умовах ХЕ може змінюватися продукція цитокінів із синтезом аномального класу популяції лейкоцитів на рівні ендометрія, що призводить

до секреції паракринних факторів, які беруть участь в його рецептивності. Внаслідок цього порушується регуляція трофобластичної інвазії, що пов'язано з безпліддям та НВ. За даними сучасних досліджень, ендометрій третини пацієток із безпліддям та ЗНВ, в яких спостерігається ХЕ, має високу експресію рецепторів естрогенів та прогестерону як в епітеліальних клітинах, так і в стромі, що змінює їхню функціональну активність [6, 11, 21, 22].

Крім того, наявність ХЕ впливає на скорочувальну функцію матки як в періовуляторну, так і в середньо-лютеїнову фазу МЦ. Фізіологічно в проліферативній фазі МЦ спостерігається антеградне скорочування від дна до шийки матки, що полегшує відторгнення тканини під час менструації. Натомість у періовуляторну та лютеїнову фазу МЦ переважає ретроградне скорочування в протилежному напрямку – від шийки матки до маткового вічка, що сприяє міграції сперматозоїдів у маткові труби. Такі зміни перистальтики, викликані ХЕ, можуть погіршувати процеси імплантації та виношування вагітності на ранніх термінах [3, 4, 8].

Отже, ХЕ чинить негативний вплив на сприйнятливості ендометрія, призводячи до невдалої імплантації та НВ. Тому дана категорія пацієток потребує адекватної прегравідарної підготовки і ведення періоду гестації, що може значно покращити репродуктивні результати [1, 2, 11].

Сучасні дослідження демонструють ефективність антибактеріального лікування ХЕ на етапі прегравідарної підготовки, що доведено підвищенням відсотка настання вагітності та народження доношеної дитини в жінок із ЗНВ. Однак, незважаючи на терапію антибіотиками, відсоток успішної імплантації та виношування вагітності в жінок із ЗНВ на фоні ХЕ все ж таки був значно нижчим, ніж у пацієток із НВ без запалення слизової матки. Цей факт, імовірно, може бути пов'язаний із іншими вагомими ендометріальними факторами, зокрема змінами гормональних рецепторів, які не можна нормалізувати за допомогою тільки антибактеріальної терапії [3, 4, 12].

ХЕ негативно впливає на нормальну децидуалізацію ендометрія, сприяючи проліферації, зменшуючи апоптоз і змінюючи кількість та експресію рецепторів статевих стероїдів,

зокрема до прогестерону, що впливає на функціональні властивості та сприйнятливості ендометрія. Крім того, на рівень експресії прогестеронових рецепторів впливає концентрація прогестерону в загальному та матковому кровотоці. Оскільки в більшості жінок із ЗНВ спостерігається первинна недостатність ендogenous прогестерону, зменшена продукція прогестерон-індукованого блокуючого фактору, що чинить протекторний вплив на вагітність, а також з урахуванням ушкодження рецепторного апарату внаслідок хронічного запального процесу слизової матки патогенетично обґрунтованим є призначення таким пацієнткам фармакологічних препаратів прогестерону від початку прегравідарної підготовки та протягом вагітності [3].

Метою роботи стало дослідження ефективності застосування препарату мікронізованого прогестерону Утрожестан® поряд із антибактеріальною терапією в комплексі прегравідарної підготовки та протягом вагітності в жінок із ЗНВ на фоні ХЕ. На сьогоднішній день саме Утрожестан® є найбільш вивченим при застосуванні на ранніх термінах вагітності, його безпека для плода підтверджена результатами двох найбільших подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень із найвищим рівнем доказовості – PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriages) та PRISM (Progesterone in women with vaginal bleeding in early pregnancy), тому він і став препаратом вибору в нашому дослідженні [16,17].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проспективно обстежено 45 вагітних жінок із ЗНВ на фоні ХЕ, які склали основну групу. Критеріями включення жінок були: наявність 2 або більше втрат вагітності (самовільні викидні на різних термінах, завмирання вагітності, ранні передчасні пологи) та ХЕ, діагностований шляхом імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія з визначенням білка синдекан 1. Далі жінки основної групи були поділені на підгрупи:

- I підгрупа – 24 пацієнтки, включені в дослідження на етапі преконцепційної підготовки;
- II підгрупа – 21 пацієнтка, включена в дослідження з діагностованою вагітністю терміном до 12 тижнів.

Контрольну групу склали 32 вагітні з нормальним перебігом попередніх вагітностей без репродуктивних втрат в анамнезі.

З дослідження були виключені пацієнтки зі спадковими та набутими тромбофіліями, антифосфоліпідним синдромом, підтвердженими генетичними синдромами, аномаліями внутрішніх геніталій, доброякісними пухлинами матки (лейоміоми великих розмірів).

Клінічне обстеження пацієнок проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала детальний збір анамнестичних даних: у всіх пацієнок ретельно вивчали репродуктивний і гінекологічний анамнез, менструальну функцію та ін. Аналіз перебігу вагітності проводився від моменту включення жінки в дослідження до пологів.

Комплексне УЗД на різних термінах вагітності включало візуальну оцінку плідного яйця з визначенням його форми та розмірів, вимірювання середнього внутрішнього діаметра та об'єму плідного яйця, біометричних параметрів

ембріона та плода на пізніших термінах із визначенням кровотоку в матково-плацентарно-плодовому комплексі. Екстраембріональні структури аналізувалися за середнім розміром та будовою хоріона, амніона, жовточного мішка та екзоцелома, в подальшому – товщини та структури плаценти. Стан вагітної матки оцінювали за товщиною локального гіпертонусу міометрія, наявністю ретрохоріальної гематоми. Крім цього, оцінювали довжину шийки матки і стан внутрішнього вічка та цервікального каналу в жінок у II триместрі вагітності (на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE).

Комплекс прегравідарної підготовки жінок основної групи із ЗНВ на фоні ХЕ, підтвердженого імуногістохімічним методом дослідження ендометрія, включав:

- антибактеріальну терапію (1 етап – доксициклін 100 мг двічі на добу протягом 14 днів, 2 етап за наявності позитивних плазматичних клітин синдекан 1 – ципрофлоксацин та метронідазол по 500 мг двічі на добу протягом 14 днів або амоксициліну клавунат 1,0 г двічі на добу протягом 8 днів);
- мікронізований прогестерон 200 мг/добу вагінально з 16 по 25 день МЦ з подальшим введенням під час вагітності в дозуваннях, залежних від її клінічного перебігу.

Саме вагінальний шлях введення прогестерону на сьогоднішній день є найкращим через його беззаперечні переваги: таргетну доставку в орган-мішень (матку), прямий вплив на ендометрій та міометрій, стабільну фізіологічну концентрацію в крові. Застосування вагінального мікронізованого прогестерону Утрожестан® сприяє покращенню матково-плацентарного кровотоку як на етапах прегравідарної підготовки пацієнок із ЗНВ та ХЕ, так і протягом періоду гестації за рахунок нормалізації процесів клітинного і гуморального імунітету, а саме регуляції синтезу медіаторів запалення – лейкоцитів, хемокінів, цитокінів, які відіграють важливу роль в регулюванні імунної відповіді та росту трофобласта. Крім того, на ранніх термінах вагітності, ускладненої загрозою самовільного викидня, мікронізований прогестерон сприяє покращенню оксигенації й трофіки ембріона за рахунок зниження резистентності спіральних артерій. Гальмівна дія прогестерону на скоротливу активність міофібрил ліквідує спастичну готовність міометрія та міофібрил судинних стінок, що приводить до зменшення чи зникнення маткових скорочень і сприяє процесам імплантації.

Завдяки можливості введення двома шляхами в нашому дослідженні мікронізований прогестерон Утрожестан® застосовувався протягом вагітності (як при її нормальному перебігу, так і при симптомах загрозового абортів з кров'янистими виділеннями або без них) за наступними схемами:

- стандартне застосування за відсутності кров'янистих виділень – 400 мг/добу (200 + 200 мг вагінально);
- при кровомазанні – 600 мг/добу (200 + 200 мг вагінально + 200 мг перорально на ніч з метою анкіолітичного ефекту («Етичний кодекс лікаря, який призначає гестагени в акушерсько-гінекологічній практиці. Доказова база» [9]).

Переваги призначення препарату Утрожестан® в жінок із ЗНВ при ХЕ, починаючи з етапу прегравідарної підготовки та ранніх термінів вагітності, також обумовлені послідовністю зберігаючої терапії до 36 тижнів у вагітних групи ризику, що достовірно знижує частоту передчасних пологів [20–26].

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних статистичних програм для ПК.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи становив $26,3 \pm 1,6$ року, при цьому 23 (51,1%) жінки були віком 21–25 років, 12 (26,7%) – 26–30 років, 10 (22,2%) – старші від 30 років, що приблизно відповідало віку контрольної групи – відповідно 18 (56,3%), 8 (25,0%) та 6 (18,7%) жінок (рис. 1).

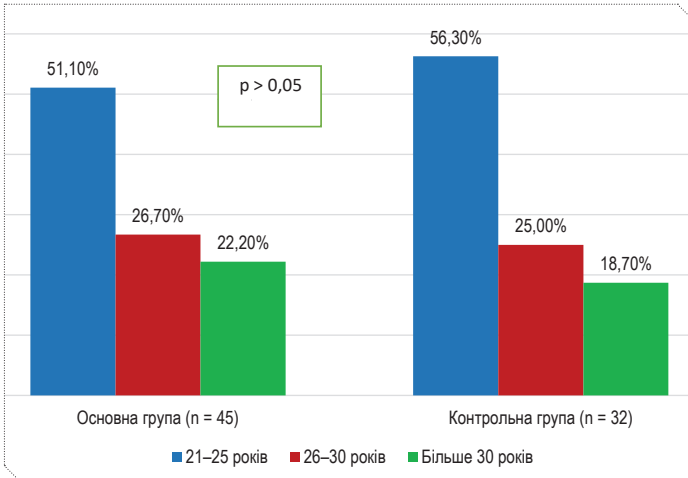


Рисунок 1. Розподіл учасниць дослідження за віком

22 (48,9%) жінки основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез у вигляді запальної, ендокринної патології, доброякісних пухлин матки та придатків. Так, у 17 (37,8%) жінок в анамнезі було лікування з приводу хронічного запалення придатків матки, 12 (26,7%) пацієнок мали кісти яєчників, наявність кольпітів, цервіцитів в анамнезі відзначена в 16 (35,6%) пацієнок. Лейоміома матки у вигляді невеликих поодиноких фіброматозних вузлів була діагностована у 8 (17,8%) пацієнок, дисгормональні порушення у вигляді аномальних маткових кровотеч, нерегулярного МЦ, дисменореї, передменструальних розладів – у 12 (26,7%) жінок, на епізод штучного переривання вагітності вказували 14 (31,1%) пацієнок.

В контрольній групі 5 (15,6%) жінок мали запальні захворювання верхніх відділів статевих органів, 7 (21,9%) жінок – запалення нижніх відділів, 3 (9,3%) пацієнтки – дисгормональні розлади, штучний аборт мали в анамнезі 3 (9,3%) пацієнтки,

Таблиця 1. Структура гінекологічних захворювань жінок досліджуваних груп*, абс. ч./%

Захворювання	Основна група (n = 45)	Контрольна група (n = 32)
Хронічне запалення придатків	17/37,8	5/15,6
Кісти яєчників	12/26,7	5/15,6
Кольпіти, цервіцити	16/35,6	7/21,9
Лейоміома матки	8/17,8	-
Дисгормональні розлади	12/26,7	3/9,3
Патологія ендометрія (поліпи, гіперплазія)	13/28,9	2/6,25
Штучний аборт	14/31,1	3/9,3

* різниця достовірна у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$

кісти яєчників зустрічалися в 5 (15,6%) жінок. Структуру гінекологічних захворювань учасниць дослідження подано в таблиці 1.

Таким чином, гінекологічний анамнез учасниць дослідження показав значний відсоток запальної патології різних відділів репродуктивного тракту, патології ендометрія у вигляді гіперплазії та поліпів, штучного переривання вагітності з достовірно вірогідною різницею відносно показників групи контролю, що можна розцінювати як вагомий фактор ризику формування хронічного запального процесу слизової оболонки матки в жінок основної групи.

Усі жінки основної групи (100%) були повторно вагітними, в контрольній групі 13 (40,6%) пацієнок були першовагітними та 19 (59,4%) – повторно вагітними. Під час аналізу перебігу попередніх вагітностей у жінок основної групи були отримані наступні дані: 2 та більше самовільних викиднів у терміні вагітності до 12 тижнів мали місце в 21 (46,7%) випадку, завмерлу вагітність в анамнезі мали 23 (51,1%) пацієнтки, пізній самовільний викидень – 12 (26,7%) жінок, у 8 (17,7%) пацієнок були ранні передчасні пологи (до 28 тижнів гестації), антенатальна асфіксія плода була в анамнезі 1 (2,2%) жінки, крім цього, 7 (15,6%) пацієнок мали 1 термінові пологи. Структуру ускладнень перебігу попередніх вагітностей жінок основної групи представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Структура ускладнень перебігу попередніх вагітностей жінок основної групи (n = 45)

Ускладнення	Абс. ч.	%
Самовільний викидень в терміні до 12 тижнів	21	46,7
Завмерла вагітність	23	51,1
Пізній самовільний викидень	12	26,7
Ранні передчасні пологи	8	17,7
Антенатальна асфіксія плода	1	2,2
Термінові пологи	7	15,6

Отже, на момент включення в дослідження вагітність в терміні до 12 тижнів мала 21 (46,7%) жінка II підгрупи основної групи, тобто з тих пацієнок, які завагітніли після курсу антибактеріальної терапії ХЕ і отримували мікронізований прогестерон з моменту діагностики вагітності. 24 (53,3%) пацієнтки I підгрупи отримували комплекс прегравідарної підготовки – антибактеріальну терапію з підтримкою лютеїнової фази МЦ мікронізованим прогестероном до вагітності та подальшим його прийомом після її діагностики.

Для дослідження ефективності комплексної прекоцепційної підготовки жінок із ЗНВ на фоні ХЕ ми провели порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у досліджуваних групах. Перебіг вагітності в 10 (41,6%) пацієнок I підгрупи характеризувався клінічними симптомами загрозливого викидня. При цьому ознаки ретрохоріальної гематоми як прояву відшарування хоріону/плаценти було діагностовано у 4 (16,7%) жінок, вкорочення шийки матки при цервікометрії з відсутністю структурних змін з боку внутрішнього вічка та цервікального каналу – в 4 (16,7%) вагітних в терміні більше 13 тижнів, дисфункцію плаценти

у вигляді її змін за ультразвуковими характеристиками було діагностовано у 8 (33,3%) жінок. Самовільне переривання вагітності в I підгрупі в терміні до 12 тижнів відбулося в 1 (4,2%) випадку, завмерла вагітність була в 1 (4,2%) жінки.

Аналіз перебігу вагітності у пацієнток II підгрупи показав, що загроза її переривання мала місце у 16 (76,2%) вагітних, із них у 10 (47,6%) випадках – з наявністю ультразвукових ознак відшарування хоріону/плаценти. Ознаки істміко-цервікальної недостатності у вигляді вкорочення шийки матки діагностовано у 5 (23,8%) жінок, при цьому 3 (14,2%) пацієнтки потребували накладання серкляжного шва на шийку матки через відкриття внутрішнього вічка. Структурні зміни плаценти зі змінами її товщини діагностовано у 9 (42,8%) пацієнток, затримка розвитку плода мала місце у 3 (14,2%) жінок, при цьому в 1 (4,8%) випадку – з порушенням матково-плацентарно-плодового кровотоку. Самовільне переривання вагітності відбулося у 3 (14,3%) пацієнток II підгрупи, у 2 (9,5%) жінок діагностовано завмирання вагітності.

В контрольній групі ознаки загрози вродженого викидня спостерігалися у 9 (28,1%) пацієнток, у 2 (6,25%) випадках – з ознаками ретрохоріальної гематоми. У 7 (21,8%) пацієнток відмічалися структурні зміни плаценти. Аналіз перебігу вагітності в жінок досліджуваних груп подано на рисунку 2.

Отже, пацієнтки із ЗНВ та ХЕ, які отримували комплекс прекоцепційної підготовки з підтримкою лютеїнової фази МЦ мікронізованим прогестероном, демонстрували статистично вірогідно менший відсоток клінічних симптомів загрози переривання вагітності, наявності ретрохоріальних гематом, ознак істміко-цервікальної недостатності тощо, при цьому показники I підгрупи достовірно не відрізнялися від показників групи контролю.

У I підгрупі вагітність закінчилася пологами в термін у 20 (91,7%) пацієнток, при цьому в 2 (8,3%) пацієнток пологи відбулися шляхом операції кесаревого розтину в зв'язку з порушенням скоротливої діяльності матки, в 2 (8,3%) пацієнток відбулися передчасні пологи в терміні 34–36 тижнів, 1 (4,2%) па-

цієнтці було зроблено кесарів розтин через сідничне передлежання плода.

В II підгрупі пологи в термін відбулися в 11 (71,5%) випадках, 3 (14,2%) жінки народили шляхом кесаревого розтину внаслідок дистресу плода, що статистично вірогідно перевищувало показники I підгрупи. Передчасні пологи мали місце в 5 (23,8%) випадках, при цьому в 1 (4,8%) випадку – в терміні 24–28 тижнів.

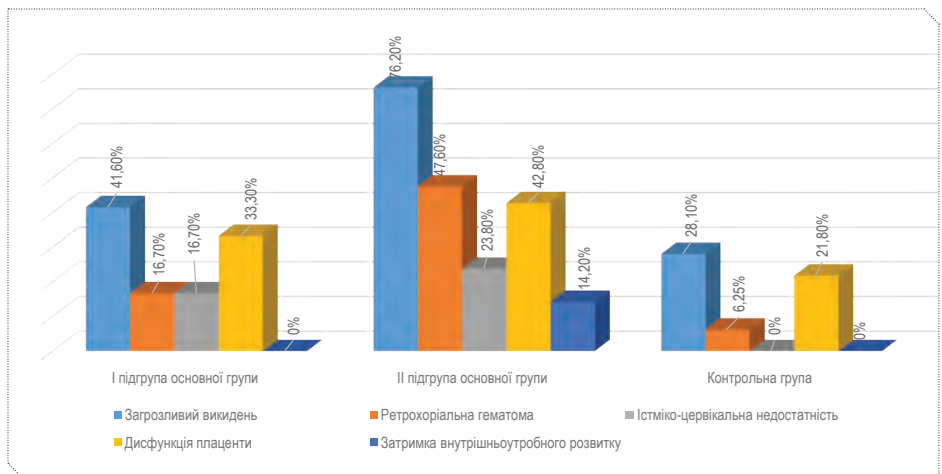
В контрольній групі пологами в термін закінчилася вагітність 30 (93,7%) пацієнток, з них у 2 (6,25%) випадках був зроблений кесарів розтин через слабкість пологової діяльності. Передчасні пологи мали місце в 2 (6,25%) випадках у терміні 35–36 тижнів. При цьому слід відмітити, що показники пацієнток групи контролю статистично не відрізнялися від таких у I підгрупі основної групи (табл. 3).

Найвагомішим показником ефективності комплексної прегравідарної підготовки жінок із ЗНВ та ХЕ у вигляді антибактеріальної терапії та мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази МЦ з подальшим прийомом протягом вагітності є від-

соток репродуктивних втрат. Так, у I підгрупі основної групи, учасниці якої отримували запропоновану прекоцепційну терапію, втратили вагітність лише 2 (8,3%) жінки – 1 випадок самовільного викидня та 1 завмерла вагітність. Водночас у II підгрупі основної групи, учасниці якої розпочали прийом мікронізованого прогестерону лише з моменту діагностування вагітності, її втратили 6 (28,5%) жінок: самовільний викидень – 3 (14,3%) пацієнтки, завмерла вагітність – 2 (9,5%) випадки, ранні передчасні пологи – 1 (4,8%) вагітна. Репродуктивні втрати учасниць дослідження представлені на рисунку 3.

ВИСНОВКИ

ХЕ асоціюється з поганими репродуктивними результатами, а саме із ЗНВ, що розвивається за рахунок змін мікросередовища ендометрія на різних рівнях. Насамперед, ХЕ сприяє змінам у популяції імункомпетентних клітин в ендометрії, впливає на продукцію запальних цитокінів, які відіграють вирішальну роль у місцевій імунній відповіді та змінюють екс-



Рисунку 2. Аналіз перебігу вагітностей учасниць дослідження

Таблиця 3. Аналіз перебігу пологів у жінок досліджуваних груп, абс. ч./%

Показник	I підгрупа основної групи (n = 22)	II підгрупа основної групи (n=16)	Контрольна група (n=32)
Термінові пологи, з них кесарів розтин	20/91,7**	11/71,5*	30/93,7
Передчасні пологи, з них кесарів розтин	2/8,3**	3/14,2*	2/6,25
Ранні передчасні пологи (24–28 тиж), з них кесарів розтин	1/4,2	2/9,5*	-
	-	1/4,8	-
	-	-	-

* різниця достовірна відносно показників II підгрупи, $p < 0,05$;

** різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p > 0,05$

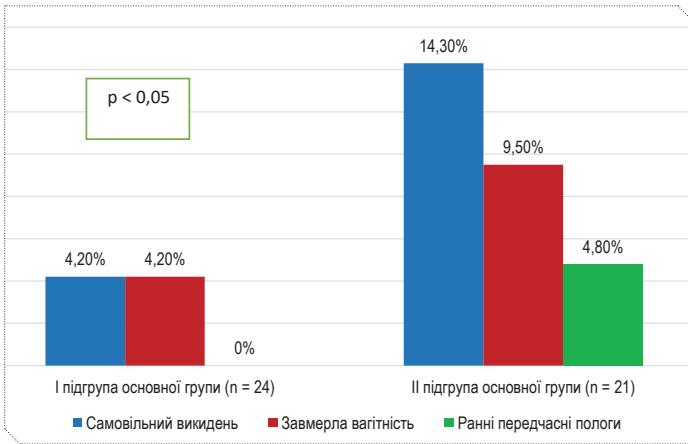


Рисунок 3. Проспективний аналіз репродуктивних втрат у жінок досліджуваних груп

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ищенко, Л.С.

Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / Л.С. Ищенко. — М., 2007. — 23 с. Ishchenko, L.S.

Clinical and morphological aspects and ways to optimize the therapy of chronic endometritis. Thesis abstract for PhD degree. Moscow (2007): 23 p.

2. Серебренникова, К.Г.

Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ / К.Г. Серебренникова, А.А. Лапшихин, Е.П. Кузнецова и др. // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. — СПб, 2011. — С. 65–67.

Serebrennikova, K.G., Lapshikhin, A.A., Kuznetsova, E.P., et al. "Chronic endometritis. Peculiarities of preparation for ART programs." Reproductive technologies today and tomorrow. Materials of the XXI International Conference of the Russian Association for Human Reproduction. Sankt Petersburg (2011).

3. Сидельникова, В.М.

Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 224 с. Sidelnikova, V.M.

Preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage: methodological guidelines and clinical protocols. Moscow. MEDpress-inform (2011): 224 p.

4. Сидорова, И.С.

Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унунян // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2010. — № 3. — С. 21–24. Sidorova, I.S., Makarov, I.O., Ununyan, A.L.

"Pathogenesis and pathogenetically justified therapy of chronic endometritis (clinical lecture)." Obstetrics, gynecology and reproduction 3 (2010): 21–4.

5. Сухих, Г.Т.

Хронический эндометрит: Руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 64 с. Sukhikh, G.T., Shurshalina, A.V.

Chronic endometritis: Manual. Moscow. GEOTAR-Media (2010): 64 p.

6. Шешукова, Н.А.

Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — № 3. — С. 10–15.

Sheshukova, N.A., Makarov, I.O., Ovsyannikova, T.V.

"Endometrial hyperplastic processes: features of proliferative activity in combination with chronic endometritis." Obstetrics, gynecology and reproduction 3 (2011): 10–5.

7. Толибова, Г.Х.

Эндометриальная дисфункция: Алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — №4.

Tolibova, G.K., Tral, T.G., Kleshchev, M.A., et al. "Endometrial Dysfunction: Algorithm for Histological and Immunohistochemical Research." Journal of Obstetrics and Women's Diseases 4 (2015).

8. Інструкція для медичного застосування препарату Утрожестан®.

Instructions for medical use of the drug Utrogestan®.

9. Жук, С.І.

Етичний кодекс лікаря, який призначає гестагени в акушерсько-гінекологічній практиці. Доказова база. Методичні рекомендації / С.І. Жук, В.К. Кондратюк, Г.А. Дзюба; НМАПО ім. П.Л. Шупика. Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода. — Київ, 2019. — 23 с. Zhuk, S.I., Kondratiuk, V.K., Dziuba, G.A.

Ethical code of a doctor who prescribes gestagens in obstetric and gynecological practice. Evidence base. Methodical recommendations. P.L. Shupik NMAPE; Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine. Kyiv (2019): 23 p.

10. Резников, О.Г.

Утрожестан — прогестерон з доведеною безпекою для матері і плода / О.Г. Резников, С.Н. Занько // Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство». — 2017. Reznikov, O.G., Zanko, S.N.

"Utrozhestan is a progesterone with proven safety for mother and fetus." Health of Ukraine. Thematic issue "Obstetrics" (2017).

11. Di Paola, R., Garzon, S., Giuliani, S., et al.

"Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles? Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve." Arch Gynecol Obstet 298.5 (2018): 1029–35.

12. Vitagliano, A., Noventa, M., Saccone, G., et al.

"Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Fertil Steril 109.1 (2018): 84–96. e4.

13. Vitagliano, A., Saccardi, C., Noventa, M., et al.

"Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference." J Gynecol Obstet Hum Reprod 47.1 (2018): 33–4.

14. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K., et al.

"Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications." Am J Reprod Immunol 75.1 (2016): 13–22.

пресію прогестеронових рецепторів, що має вирішальне значення для процесів імплантації на ранніх термінах вагітності.

Результати проведеного дослідження довели ефективність запропонованого комплексу прегравідарної підготовки, який включає поетапну антибактеріальну терапію ХЕ з обов'язковою підтримкою лютеїнової фази МЦ мікронізованим прогестероном та подальшим його прийомом протягом вагітності. Про дієвість такої терапії свідчить достовірно менший відсоток випадків загрозливого викидня за клінічними та інструментальними ознаками, а також менша кількість репродуктивних втрат серед учасниць дослідження.

15. Michels, T.C.

"Chronic endometritis." Am Fam Physician 52.1 (1995): 217–22.

16. Coomarasamy, A., et al.

"A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." N Engl J Med 373 (2015): 2141–8.

17. Coomarasamy, A., et al.

"A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy." N Engl J Med 380 (2019): 1815–24.

18. Hirst, J.J., et al.

"Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain." J Ster Biochem (2014).

19. Norman, J.

"Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial." Lancet 387.10033 (2016): 2106–16.

20. 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, placebo-controlled trial." Ultrasound Obstet Gynec 38 (2011): 18–31.

21. Cetingoz, E., Cam, C., Sakali, M., et al.

"Progesterone effect on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial." Arch Gynecol Obstet 283 (2011): 423–9.

22. Iams, J.D.

"Prevention of Preterm Birth." N Engl J Med 370 (2014): 254–61.

23. Rode, L., Kein, K., Nicolaides, K., et al.

"Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone." Ultrasound Obstet Gynecol 38 (2011): 272–80.

24. 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." American Journal of Obstetrics and Gynecology 206.2 (2012): 124.e1–124.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003

25. Di Renzo, G.C., et al.

"Preterm labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Fetal Medicine." The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 30.17 (2017): 2011–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860

26. Dodd, J.M., Jones, L., Flenady, V., et al.

"Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth." Cochrane Database Syst Rev 7 (2013): CD004947. □

Утрожестан®

оригінальний
ідентичний ендогенному
прогестерон

- Швидко і ефективно купірує симптоми загрозового викидня з можливістю двох шляхів введення (вагінального і перорального)¹
- Достовірно підвищує частоту живонародження у пацієток із загрозовим викиднем і кровотечею зі статевих шляхів, які мали один або більше попередніх викиднів²
- Забезпечує наступність терапії невиношування у пацієток груп ризику з можливістю застосування до 36 тижнів. Достовірно знижує ризик ПП і неонатальну смертність
- Безпека для матері і плода при використанні в 1 триместрі підтверджена результатами потужних плацебо-контрольованих РКД (PROMISE, PRISM)³⁻⁴



УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перетяжених пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотеча в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

* Для жінок групи ризику

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату Утрожестан® РП UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 від 02.01.2019. 2. Coomarasamy A. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824. 3. Coomarasamy A et al. N Engl J Med 2015; 373:2142-2148. 4. Norman et al. Lancet 2016. Published Online February 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).

МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН У КОМПЛЕКСНІЙ ПРЕГРІВАДАРНІЙ ПІДГОТОВЦІ ТА ВЕДЕННІ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

С.І. Жук, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

С.Б. Чечуга, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.А. Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета дослідження: визначити ефективність застосування препарату мікронізованого прогестерону разом із антибактеріальною терапією в комплексі прегравідарної підготовки та протягом вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту.

Матеріали та методи. Проведено дослідження ефективності запропонованого комплексу преконцепційної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом шляхом оцінки перебігу вагітності та пологів за клінічними та інструментальними ознаками з проспективним аналізом репродуктивних втрат.

Проспективно обстежено 45 вагітних жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту (основна група), які були поділені на дві підгрупи у відповідності до терміну включення в дослідження. I підгрупу склали 24 пацієнтки, які були включені в дослідження на етапі преконцепційної підготовки; II підгрупу – 21 пацієнтка, що увійшла в дослідження з діагностованою вагітністю терміном до 12 тижнів. Контрольну групу склали 32 вагітні з нормальним перебігом попередніх вагітностей без репродуктивних втрат в анамнезі.

Результати. Пацієнтки зі звичним невиношуванням та хронічним ендометритом, які отримували комплекс преконцепційної підготовки з підтримкою лютеїнової фази менструального циклу мікронізованим прогестероном, демонстрували статистично вірогідно менший відсоток клінічних симптомів загрози переривання вагітності, при цьому не було відзначено достовірної різниці з показниками групи контролю. Так, пацієнтки I підгрупи, які отримували запропоновану преконцепційну терапію, втратили вагітність лише в 2 (8,3%) випадках, а серед жінок II підгрупи, які розпочали прийом мікронізованого прогестерону лише з моменту діагностування вагітності, таких було 6 (28,5%).

Висновки. Представлені результати дослідження доводять ефективність використання препарату мікронізованого прогестерону (Утрожестан®) на етапі прегравідарної підготовки жінок із звичним невиношуванням та хронічним ендометритом, про що свідчить невеликий відсоток репродуктивних втрат. Універсальність шляхів введення мікронізованого прогестерону та можливість його застосування протягом всієї вагітності сприяє індивідуалізації схем лікування.

Ключові слова: звичне невиношування, хронічний ендометрит, мікронізований прогестерон, Утрожестан®, прегравідарна підготовка.

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН В КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕГРВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

С.И. Жук, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

С.Б. Чечуга, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Е.А. Ночвина, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Цель исследования: определить эффективность применения препарата микронизированного прогестерона вместе с антибактериальной терапией в комплексе прегравидарной подготовки и во время беременности у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита.

Материалы и методы. Проведено исследование эффективности предложенного комплекса преконцепционной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом путем оценки течения беременности и родов по клиническим и инструментальным признакам с проспективным анализом репродуктивных потерь. Проспективно обследовано 45 беременных женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита (основная группа), которые были разделены на две подгруппы. В I подгруппу вошли 24 пациентки, которые были включены в исследование на этапе преконцепционной подготовки; во II подгруппу – 21 пациентка, вошедшая в исследование с диагностированной беременностью сроком до 12 недель. Контрольную группу составили 32 беременные с нормальным течением предыдущих беременностей без репродуктивных потерь в анамнезе.

Результаты. Пациентки с привычным невынашиванием и хроническим эндометритом, которые получали комплекс преконцепционной подготовки с поддержкой лютеиновой фазы менструального цикла микронизированным прогестероном, демонстрировали статистически достоверно меньший процент клинических симптомов угрозы прерывания беременности, при этом не было достоверной разницы с показателями группы контроля. Так, пациентки I подгруппы, получавшие предложенную преконцепционную терапию, потеряли беременность только в 2 (8,3%) случаях, а во II подгруппе, где прием микронизированного прогестерона был начат только с момента диагностирования беременности, таких женщин было 6 (28,5%).

Выводы. Представленные результаты исследования доказывают эффективность использования препарата микронизированного прогестерона (Утрожестан®) на этапе прегравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием и хроническим эндометритом, о чем свидетельствует низкий процент репродуктивных потерь. Универсальность путей введения микронизированного прогестерона и возможность его применения в течение всей беременности способствует индивидуализации схем лечения.

Ключевые слова: привычное невынашивание, хронический эндометрит, микронизированный прогестерон, Утрожестан®, прегравидарная подготовка.

MICRONIZED PROGESTERONE IN COMPLEX PREGRAVID PREPARATION AND PREGNANCY MANAGEMENT IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC ENDOMETRITIS

S.I. Zhuk, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

S.B. Chechuga, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, M.I. Pirogov National Medical University, Vinnytsia

O.A. Nochvina, MD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, M.I. Pirogov National Medical University, Vinnytsia

Purpose of the study: to determine the effectiveness of micronized progesterone with antibacterial therapy in the complex of pregravid training and during pregnancy in women with recurrent pregnancy loss on the background of chronic endometritis.

Materials and methods. It was assessed the course of pregnancy and childbirth on clinical and instrumental grounds with a prospective analysis of reproductive losses in women with recurrent miscarriage and chronic endometritis. 45 pregnant women with recurrent miscarriage on the background of chronic endometritis formed the main group and were prospectively examined. Main group were divided into subgroups: I subgroup – 24 patients who were included in the study at the stage of preconception training; subgroup II – 21 patients who were included in the study with a diagnosed pregnancy for up to 12 weeks. The control group consisted of 32 pregnant women with a normal course of previous pregnancies without a history of reproductive loss.

Results. Patients with recurrent miscarriage and chronic endometritis who received a complex of preconception training with support of the luteal phase with micronized progesterone showed a statistically significantly lower percentage of clinical symptoms of threatened abortion, with no significant difference in control group. Thus, only 2 (8.3%) patients lost pregnancy in the I subgroup who received the proposed preconception therapy, and 6 (28.5%) women lost pregnancy in the II subgroup who started taking micronized progesterone only from the moment of pregnancy diagnosed.

Conclusions. Obtained results prove the effectiveness of the micronized progesterone (Utrogestan®) at the stage of pre-pregnancy training in women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis, as evidenced by the percentage of reproductive losses. The universality of routes of administration for micronized progesterone and possibility of its use throughout pregnancy contributes to individualize of treatment regimens.

Keywords: recurrent pregnancy loss, chronic endometritis, micronized progesterone, Utrogestan®, pregravid preparation.