

СПОРАДИЧНИЙ ВИКИДЕНЬ І ЗВИЧНЕ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ*



А. КОМАРАСАМІ

д. мед. н., професор гінекології,
Національний центр з дослідження
викиднів Тоттму, Колегія
медицини і стоматологічних наук
Бірінгемського університету,
Велика Британія
ORCID: 0000-0002-3261-9807

А.ДЖ. ДЕВАЛЛ

д. природничих наук, старший
науковий співробітник з клінічних
досліджень, Національний центр
з дослідження викиднів Тоттму,
Колегія медицини і стоматологічних
наук Бірінгемського університету,
Велика Британія

Контакти:

Arri.Coomarasamy, MD
email: a.coomarasamy@bham.ac.uk

ВСТУП

Викидень – найпоширеніше ускладнення вагітності на ранніх термінах. Приблизно 15% клінічно підтверджених вагітностей закінчуються викиднем, а рівень поширеності жінок з одним викиднем в середньому становить 11% [1]. Дана обставина серйозно впливає на фізичне і психологічне благополуччя жінки; дослідження показують, що рівень стресу, пов'язаний із викиднем, можна порівняти з мертвнонародженням доношеної дитини, а також вказують на зв'язок викидня з розвитком посттравматичного стресового розладу [2]. Тільки у Великій Британії викидень реєструється у 140 000 жінок щороку [3], а пов'язаний з цим економічний тягар оцінюється в 471 млн фунтів стерлінгів на рік [1].

Різні чинники (демографічні, спосіб життя, клінічні особливості і вплив навколишнього середовища) пов'язані з ризиком розвитку викидня. Хромосомні аномалії виявляються приблизно в 60% тканин викидня [4]. Основними демографічними факторами ризику є вік, індекс маси тіла, етнічна приналежність жінки, а також вік чоловіка. Встановлено чіткий зв'язок із потужним біологічним градієнтом між віком жінки і ризиком виникнення викидня, який закономірно простежується в декількох дослідженнях [1]. Частота розвитку найчастішої причини викидня – трисомії 16 – лінійно зростає з віком від 20 до 40 років, при цьому частота розвитку інших трисомій, як правило, демонструє різкий висхідний тренд приблизно до 35 років [4]. Індекс маси тіла > 25 кг/м² у жінок, етнічна приналежність жінок до чорношкірого населення і вік чоловіків ≥ 40 років також пов'язані з підвищеним ризиком виникнення викидня [1]. До модифікованих факторів ризику, асоційованих зі способом життя, відносяться паління під час вагітності, високе споживання алкоголю в I триместрі вагітності і робота в нічну зміну [1]. Дослідження з оцінки впливу забруднення повітря також показали їхній причинно-наслідковий зв'язок із ризиком виникнення викидня [5, 6].

Кількість викиднів в анамнезі є основним фактором ризику виникнення нового викидня; даний взаємозв'язок систематично простежується в різних дослідженнях і демонструє

біологічний градієнт в залежності від кількості попередніх викиднів [7]. Ряд патологічних станів матері, включаючи наявність антифосфоліпідних антитіл, аутоімунних антитіл до щитовидної залози і субклінічного гіпотиреозу, також асоційовані з ризиком виникнення викидня [1].

Прогестерон необхідний для настання і збереження вагітності, готує ендометрій до імплантації на ранніх стадіях розвитку ембріона [8]. Фізіологічна значимість прогестерону спонукала дослідників, лікарів і пацієнток до розгляду питання про застосування прогестеронової підтримки на ранніх термінах вагітності з метою запобігання викидню. Дана тема протягом багатьох років є предметом вивчення і обговорюється в медичній літературі впродовж понад 70 років. Перше дослідження, яке встановило значимість жовтого тіла для успішного збереження вагітності, було виконано на кроликах в 1910 році [9, 10]. У наступних експериментах було показано, що видалення corpus luteum у кроликів перешкоджає настанню вагітності [11], а використання естрадіолу і прогестерону у кроликів, які зазнали лютеоектомії, продовжує вагітність [12–14]. Подальші дослідження на людях підтвердили, що припинення дії прогестерону на ранніх термінах вагітності призводить до викидня [15], а препарати з антипрогестероновим ефектом є потужними засобами, що провокують аборт.

Проблема дефіциту прогестерону, яку часто називають «недостатністю лютеїнової фази» (НЛФ), розглядається як одна з причин генетично нормального «еуплоїдного» викидня [16].

Прогестерон необхідний для повноцінного функціонування децидуальної оболонки; вважається, що порушення функції жовтого тіла може призводити до зниження рівня прогестерону, що, в свою чергу, підвищує ризик виникнення викидня [17]. Разом з тим чіткого визначення НЛФ на сьогоднішній день не існує, так само як і надійних тестів для виявлення пацієнток з даним станом. Для цих цілей використовувалося визначення рівня прогестерону в сироватці і слині [18, 19]; проте діагностична та прогностична цінність даного методу залишається невизначеною [19]. Крім того, інтерпретацію результату ускладнює визначення напрямку причинно-наслідкового зв'язку: іншими

словами, у нас немає розуміння, чи є низькі рівні прогестерону на ранніх термінах вагітності причиною викидня або його наслідком.

Важливими клінічними факторами ризику розвитку викидня є два наступних: наявність попередніх викиднів в анамнезі і вагінальна кровотеча, що являє собою потенційний індикатор викидня, який розвивається. Нещодавно проведений мета-аналіз показав, що відповідно до біологічного градієнта ризик виникнення викидня закономірно збільшується з 11% у жінок, які не мали викиднів в анамнезі, до 64% у жінок з шістьма або більше попередніми викиднями (рис. 1) [7]. У зв'язку з цим була зроблена спроба оцінити застосування прогестерону на ранніх термінах вагітності в двох контекстах підвищеного ризику виникнення викидня: у першому – для запобігання викидням у безсимптомних жінок з історією звичного невиношування вагітності (ЗНВ) [20], у другому – для збереження вагітності у жінок із вагінальною кровотечею на ранніх термінах [21].

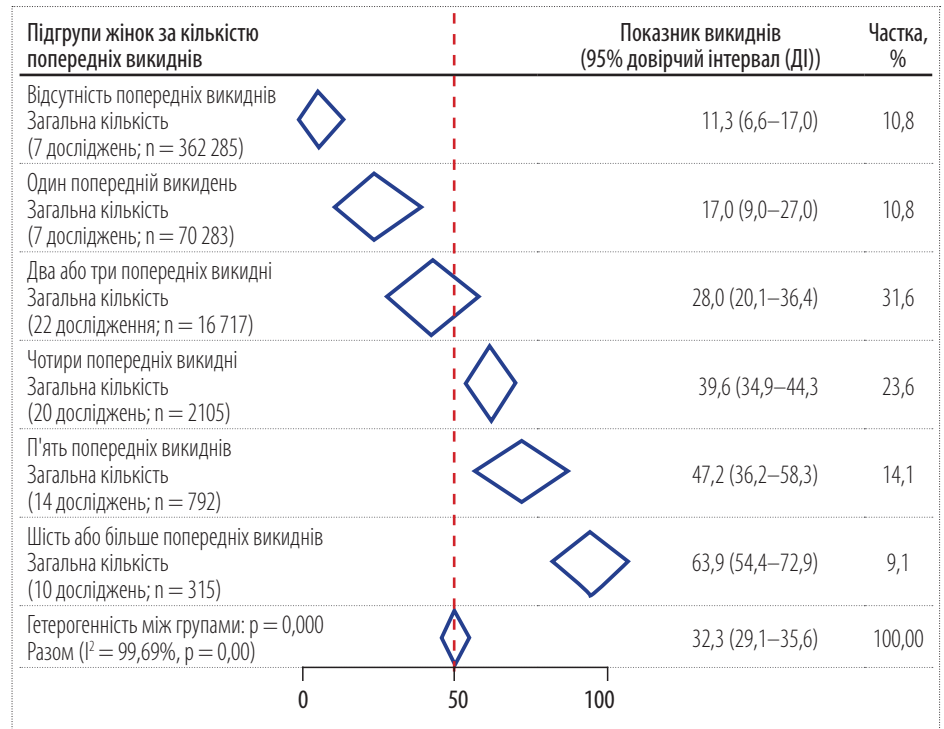
Проте важливо взяти до уваги біологічне обґрунтування застосування прогестерону, а також обмеження в ефективності, яку він може забезпечити. Приблизно половина всіх викиднів, включаючи втрати вагітності у жінок зі ЗНВ, відбувається внаслідок множинних хромосомних порушень, з яких найчастішим є трисомія (особливо в міру збільшення віку матері), за нею йдуть поліплоїдія і моносомія X [17]. Дослідження Ogasawara et al. [22] продемонструвало, що анеуплоїдні викидні трапляються довільно. Це означає, що ризик подальшого анеуплоїдного викидня не підвищується в залежності від кількості попередніх викиднів. Еуплоїдні викидні (з нормальним генотипом), навпаки, частіше діагностуються при збільшенні кількості попередніх викиднів (рис. 2). Таким чином, потенційні терапевтичні можливості прогестерону найвищі в жінок із високою кількістю попередніх викиднів. Ці дані важливі в контексті нових доказів, отриманих в результаті клінічних досліджень з оцінки ефективності прогестерону в запобіганні викидню як при ЗНВ, так і при загрозовому викидні.

Перший хімічний синтез прогестерону з мексиканського ямсу здійснив

у 30-х роках минулого століття Рассел Маркер, застосувавши для цих цілей метод «деградації Маркера» [23]. Пізніше, в 1950-х роках, почалися клінічні дослідження із застосуванням прогестерону [24]. Згодом був вироблений ряд синтетичних аналогів (прогестагенів), які були протестовані в контексті запобігання виникненню викидня.

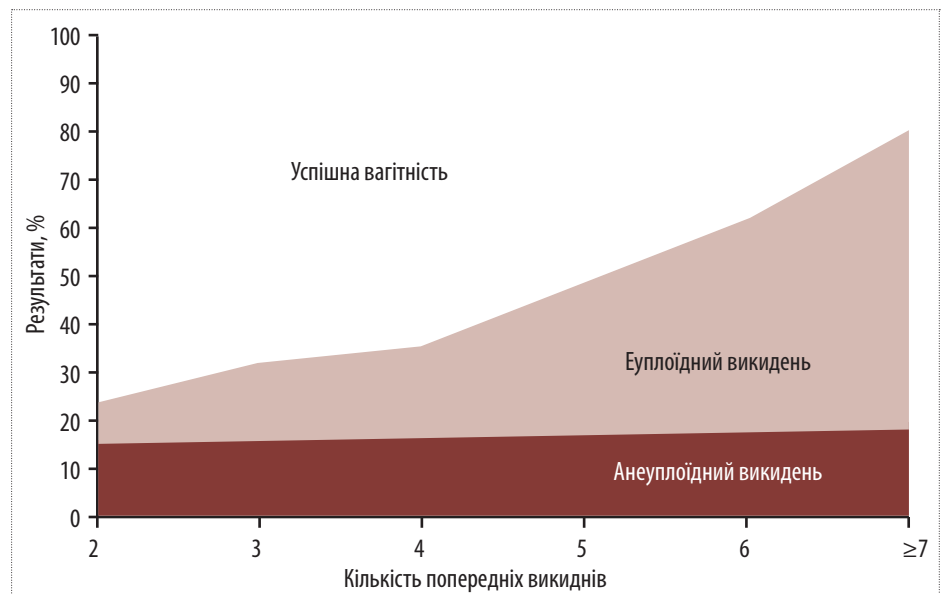
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТАГЕНАМИ ПРИ ЗНВ

На сьогоднішній день проведено 8 клінічних досліджень із вивчення впливу прогестагенів на показник живонародження або вагітності, що триває в жінок зі ЗНВ в анамнезі [24–31]. Мета-аналіз цих даних демонструє загальну користь прогестагенів для



Рисунки 1. Ризик виникнення викидня відповідно до кількості попередніх викиднів: мета-аналіз

Методи систематичного огляду: бази даних MEDLINE, EMBASE, CCTR, CDSR, DARE; період пошуку – від моменту створення відповідної бази даних до червня 2019 р.; умови пошуку – ЗНВ (повторюваний аборт, переривання вагітності, втрата плода, загибель плода); передбачення і прогностика (значимість, оцінка, маркер, роль, індекс, індикатор, номограма, прогноз, мета, обчислення, оцінка, проект, ймовірність, екстраполяція, імплікація або прототип); результат огляду – викидень, класифікований за попередньою кількістю попередніх випадків переривання вагітності.



Рисунки 2. Ризик виникнення анеуплоїдного і eupлоїдного викиднів в залежності від кількості попередніх викиднів

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

поліпшення показників живонародження або вагітності, що триває у жінок з ЗНВ в анамнезі (відносний ризик (BP) = 1,08, 95% ДІ 1,03–1,14) (рис. 3). Однак розмір цих досліджень варіює: розмір вибірки в 6 дослідженнях був менше 150 учасниць (від 33 до 130) [24–29], одне дослідження було низької якості з використанням квазі-рандомізації при розподілі на досліджувані групи [29].

Наймасштабнішим дослідженням, проведеним на сьогоднішній день з метою вивчення впливу прогестерону (вагінального) на профілактику викидня у жінок із ЗНВ в анамнезі,

є дослідження PROMISE [31]. Це масштабне високоякісне дослідження з комп'ютерною рандомізацією із залученням третьої сторони, приховуванням розподілу, подвійним засліпленням, плацебо-контролем, чудовим подальшим спостереженням і ретельно розробленим планом статистичного аналізу. 836 жінок були рандомізовані для участі в дослідженні і розподілені для отримання 400 мг вагінального прогестерону (Утрожестан®) 2 рази на добу або плацебо з моменту позитивного тесту на вагітність тривалістю до 12 тижнів. Як первинна кінцева точка використовувався

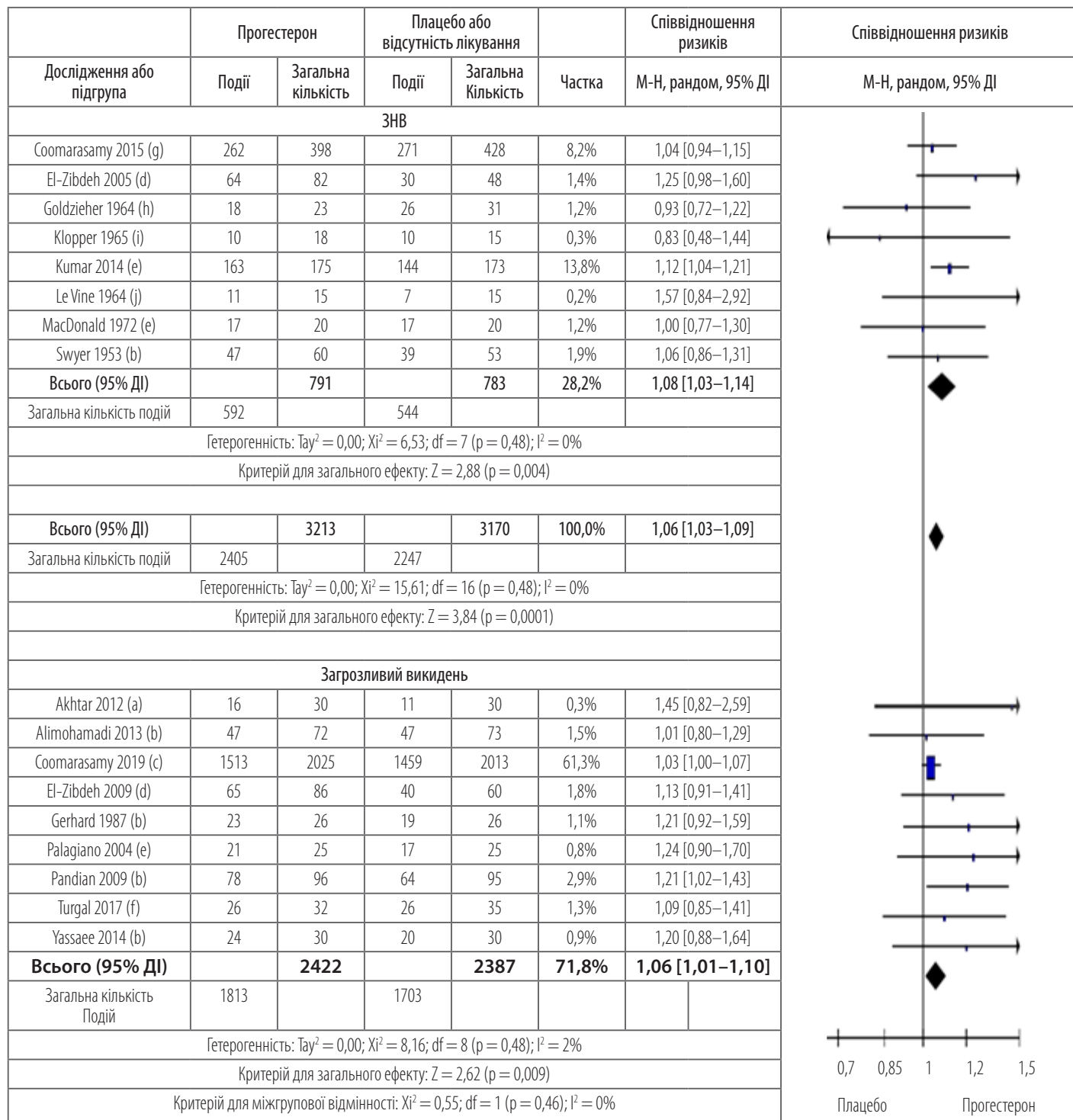


Рисунок 3. Мета-аналіз всіх досліджень впливу прогестерону і дидрогестерону на показник живонародження або вагітності, яка триває [24–39, 54]

показник живонародження в терміні ≥ 24 тижнів. Первинний аналіз дослідження PROMISE показав, що показник живонародження склав 66% (262/398) у групі прогестерону в порівнянні з 63% (271/428) в групі плацебо (BP = 1,04, 95% ДІ 0,94–1,15). Показник живонародження в групі прогестерону був на 3% більшим, проте результати дослідження не були визнані статистично значущими через велике значення p ($p = 0,45$) і пов'язану з цим статистичну невизначеність. Заздалегідь запланований аналіз в підгрупах проводився на підставі розподілу жінок за кількістю попередніх викиднів; досліджувана популяція була розділена на 2 підгрупи: в одну входили жінки, які мали 3 попередніх викидні, в іншу – жінки, в яких було ≥ 4 викиднів. Був проведений аналіз даних в підгрупах з 3, 4, 5 і ≥ 6 попередніх викиднів, щоб оцінити, чи існує біологічний градієнт у цих підгрупах. Отримані дані вказують на тенденцію до підвищення ефективності прогестерону зі збільшенням кількості попередніх викиднів (рис. 4). У той час як малі розміри вибірки в підгрупах і велике значення p для критерію взаємодії між підгрупами ($p = 0,41$) припускали непереконаливий ефект, результати аналізу породили гіпотезу про існування ефекту з біологічним градієнтом у підгрупах, пов'язаного зі збільшенням кількості попередніх викиднів.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТАГЕНАМИ ПРИ ЗАГРОЗЛИВОМУ ВИКИДНІ

На сьогодні проведено 8 клінічних досліджень із вивчення впливу прогестагенів на показник живонародження або вагітності, що триває в жінок із загрозою викидня [32–39]. Мета-аналіз цих даних показав ефективність прогестагенів для поліпшення показників живонародження або вагітності, що триває (BP = 1,05, 95% ДІ 1,01–1,08) (рис. 3). Проте, як і у випадку з дослідженнями, проведеними в популяції пацієнток зі ЗНВ, якість і розмір цих досліджень варіювали, розмір вибірки в 6 дослідженнях склав менше 150 пацієнток (від 50 до 145) [32, 33, 35–38]. Два дослідження, які вивчали вплив дидрогестерону на результат живонародження,

були відкритими одноцентровими дослідженнями без плацебо-контролю. В одному з досліджень із застосуванням дидрогестерону учасниці не проходили рандомізацію, натомість їх відносили до групи, де вони отримували препарат по суботах, понеділках та середах і не отримували його по неділях, вівторках і четвергах [35]. Інше дослідження із застосуванням дидрогестерону було не тільки дослідженням на базі одного центру, а й дослідженням одного автора, при цьому опис його методів був недостатньо деталізований [34]. Таким чином, докази ефективності на основі цих досліджень із застосуванням дидрогестерону видаються такими, що не заслуговують на довіру.

На сьогодні наймасштабнішим і найновішим дослідженням із вивчення впливу прогестерону на запобігання викидням у жінок з повторними викиднями в анамнезі є дослідження PRISM [39]. Це масштабне високоякісне дослідження з комп'ютерною рандомізацією із залученням третьої сторони, приховуванням розподілу, подвійним засліпленням, плацебо-контролем, відмінним коефіцієнтом подальшого спостереження і ретельно розробленим планом статистичного аналізу. У нього увійшли 4153 жінки, рандомізовані для отримання вагінального прогестерону (Утрожестан®) 400 мг 2 рази на добу або плацебо з моменту звернення з кровотечею в I триместрі до 16 тижнів вагітності. Первинною кінцевою точкою було живонародження в терміні ≥ 34 тижнів. Первинний аналіз дослідження PRISM показав, що показник живонародження склав 75% (1513/2025) в групі прогестерону в порівнянні з 72% (1459/2013) в групі плацебо (BP = 1,03, 95% ДІ 1,00–1,07). Для попередньо заданого аналізу даних у підгрупах за кількістю попередніх викиднів досліджувана популяція була розподілена на три підгрупи: жінки без викиднів в анамнезі; жінки з 1 або 2 попередніми викиднями і жінки з 3 і більше попередніми викиднями (рис. 5). Також було проведено ще два аналізи у відповідних підгрупах: перший включав жінок, в яких не було попередніх викиднів, або тих, у кого була будь-яка кількість викиднів в анамнезі; другий – жінок із 0, 1, 2 або > 3 попередніх викид-

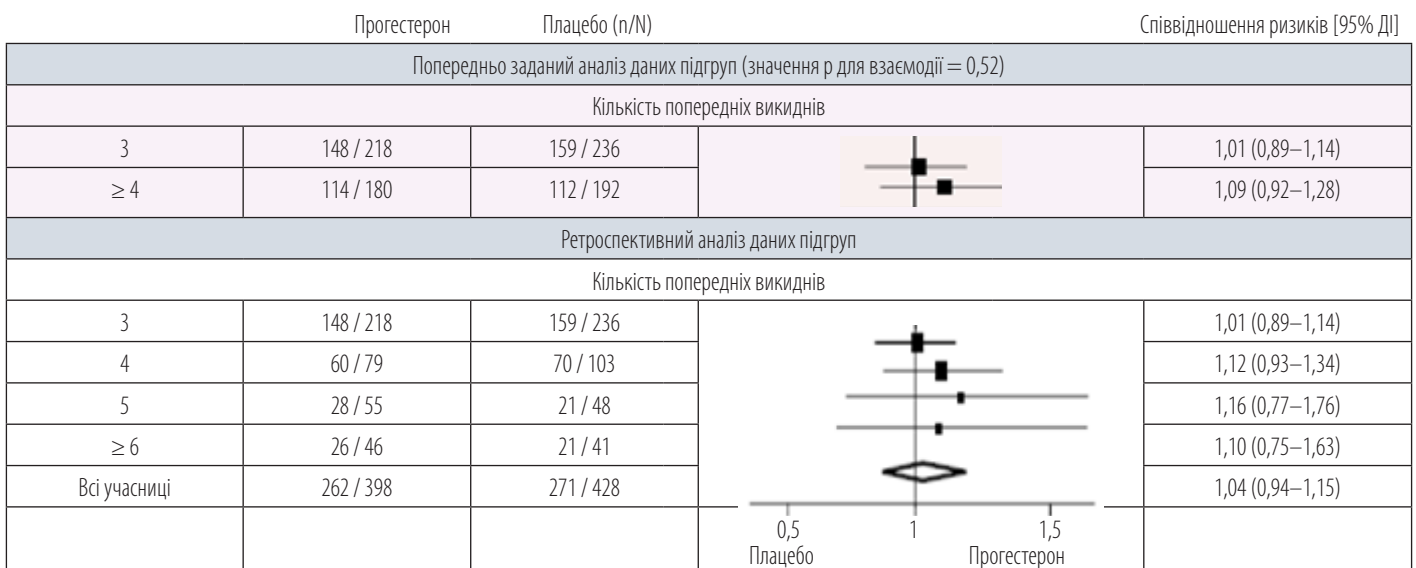


Рисунок 4. Аналіз даних в підгрупах у дослідженні PROMISE за кількістю попередніх викиднів з результатом живонародження в терміні > 24 тижнів

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

нів, щоб детально вивчити можливий біологічний градієнт (рис. 5). Значення p взаємодій для «підгруп з лікування» відповідали диференціальним ефектам підгрупи. Показник живонародження склав 75% (689/914) в групі прогестерону в порівнянні з 70% (619/886) в групі плацебо (BP 1,09, 95% ДІ 1,03–1,15) для підгрупи жінок з 1 або більше попередніми викиднями і кровотечею в поточній вагітності (NNT (кількість хворих, яких необхідно лікувати) = 20, 95% ДІ 19–22). Ефект був ще більш вираженим у підгрупі жінок з 3 або більше попередніми викиднями і кровотечею в поточній вагітності; показник живонародження склав 72% (98/137) в групі прогестерону в порівнянні з 57% (85/148) в групі плацебо (BP 1,28, 95% ДІ 1,08–1,51; NNT = 8,95%, ДІ 7–10).

Отримані результати даних аналізів у підгрупах відповідали результатам попередньо заданих аналізів. Незалежно від того, чи розглядаємо ми попередньо заданий або ретроспективний аналіз у підгрупах, у всіх випадках існує взаємозв'язок між кількістю попередніх викиднів і ефектом прогестерону, що вже спостерігалось в дослідженні PROMISE. Попередні викидні в анамнезі дозволяють визначити жінок, схильних до ризику виникнення викидня в майбутньому, при цьому ризик викидня зростає в міру збільшення кількості попередніх викиднів (рис. 1). Зокрема, ризик виникнення еуплоїдного викидня підвищується зі збільшенням кількості попередніх викиднів; між тим, ризик виникнення викидня через спорадичні анеуплоїдії залишається в цілому постійним (рис. 2). Спостережуваний біологічний градієнт клінічного ефекту збільшує нашу впевненість в тому, що наявність викидня в анамнезі є достовірним прогностичним маркером майбутнього викидня. Якщо однією з причин викидня є НЛФ, то можна очікувати, що

вплив НЛФ буде зростати зі збільшенням кількості попередніх викиднів, і отже, можна очікувати більшого лікувального ефекту від прогестерону.

ТИПИ І ПРОФІЛІ БЕЗПЕКИ ПРОГЕСТАГЕНІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ НА РАНИХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

У дослідженнях PROMISE і PRISM використовувався вагінальний мікронізований прогестерон (ВМП). Отже, отримані результати не є узагальнюючими і не обов'язково можуть бути застосовані щодо прогестагенів, таких як дидрогестерон або 17-гідроксипрогестерон. Натуральний прогестерон, який використовувався в дослідженнях PROMISE і PRISM, отриманий з коренів сої і мексиканського ямсу, має ідентичну хімічну структуру з фізіологічним прогестероном, що синтезується в організмі людини [40]. У дослідженні PROMISE, в якому брали участь 836 жінок, не було виявлено відмінностей між групою прогестерону і групою плацебо щодо «будь-яких вроджених аномалій розвитку» (група прогестерону 8/266, група плацебо 11/276) і «вроджених аномалій геніталій» (1/266 група прогестерону, 1/276 група плацебо) [31]. У дослідженні PRISM за участю 4153 жінок не було виявлено відмінностей між жінками, які отримували ВМП, і жінками, які отримували плацебо, щодо «вроджених, сімейних і генетичних порушень» (група прогестерону 23/2025, група плацебо 22/2013, $p = 0,90$), не було також відмінностей в кількості перерваних вагітностей (34/2025 група прогестерону, 36/2013 група плацебо, $p = 0,81$) [39].

Застосування стероїдних гормонів в I триместрі вагітності є серйозною проблемою, оскільки в цей час відбувається органогенез, і, таким чином, існує ризик розвитку не тільки вроджених аномалій, а й довгострокових ефектів, і навіть

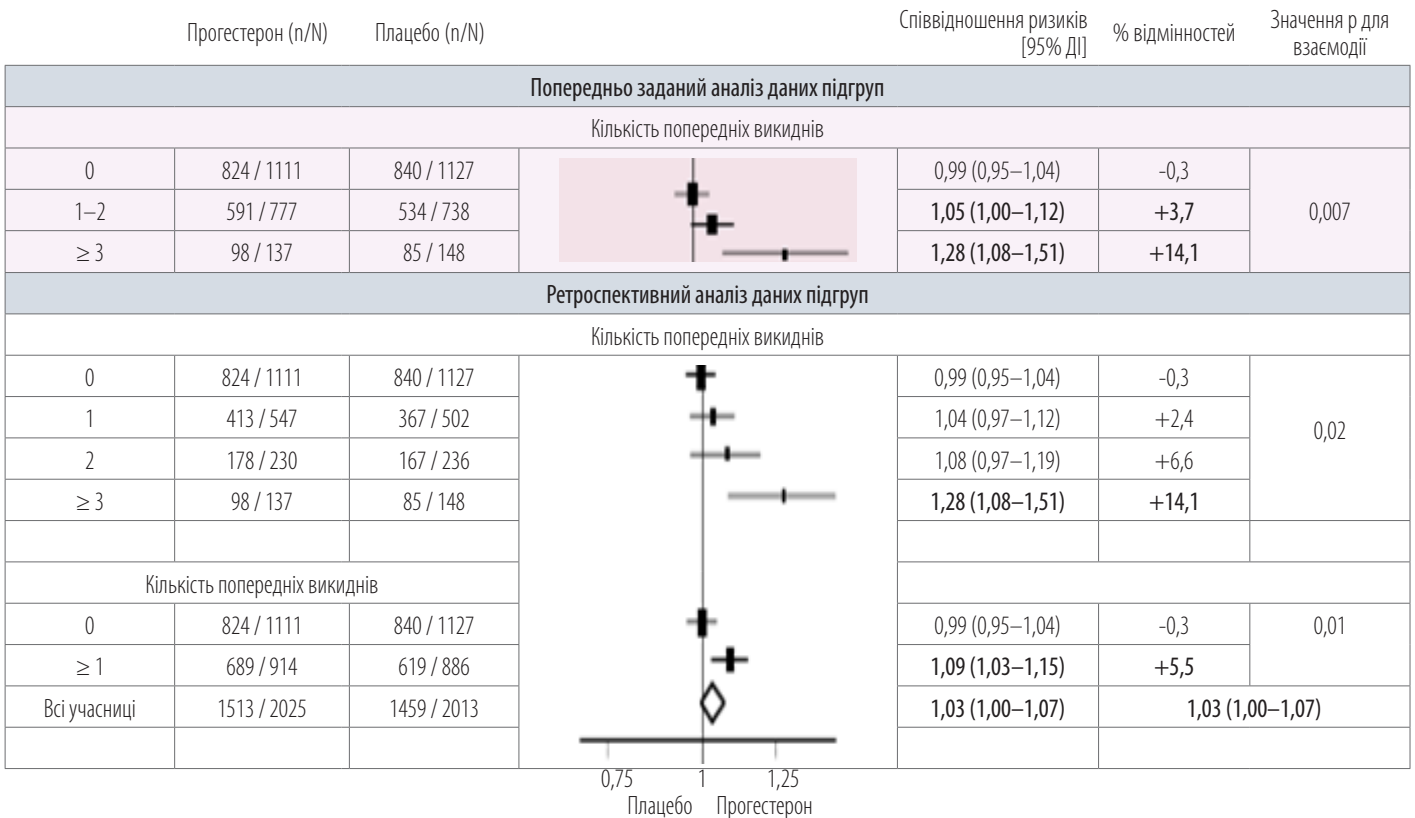


Рисунок 5. Аналіз даних підгруп дослідження PRISM за кількістю попередніх викиднів з результатом живонародження в терміні ≥ 34 тижнів

ефектів у майбутніх поколінь. Синтетичні прогестагени, які включають дидрогестерон і 17-гідроксипрогестерон, мають іншу молекулярну структуру, фармакодинаміку і фармакокінетику, а також інший профіль безпеки [41–43]. Варто відзначити, що в даний час дидрогестерон не є ліцензованим препаратом у Великій Британії та США, і існують дослідження, які вказують на потенційну шкоду від його застосування, зокрема розвиток вроджених вад серця [41].

Отже, результати використання ВМП не можуть бути узагальнені для інших синтетичних гестагенів.

МЕХАНІЗМ ДІЇ ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ЗАГРОЗІ ВИКИДНЯ

Поліморфний варіант ген-кодуєчих рецепторів до прогестерону несе в собі мутацію, яка присутня приблизно у 20% представників неафриканської популяції і, як вважають, проникла в геном через гаплотипи неандертальців [44]. Рецептори прогестерону, що мають даний поліморфізм, асоційовані зі слабкою чутливістю до прогестерону [45]; таким чином, жінки з цим варіантом можуть бути більш схильні до викидня і отримувати користь від терапії прогестероном.

Під час вагітності позаворсинчатий трофобласт проникає в материнську децидуальну оболонку і трансформує її судинну сітку так, щоб забезпечити кровопостачання плода, який зростає. Даний мігруючий підтип трофобласту координує прикріплення ворсинок плаценти і контролює ремоделювання судин спіральних артерій для забезпечення притоку крові до плода [46–48]. Прогестерон синтезується з холестерину за допомогою стероїдного метаболічного шляху, і цей процес регулюється ферментами гідрокси- δ -5-стероїддегідрогеназою 3- β - і стероїд- δ -ізомеразою 1 (HSD3b1), яка є ключовим ферментом в синтезі прогестерону [49]. Недавнє дослідження [50] показало, що ці мігруючі клітини накопичують більше холестерину і експресують більше ферменту HSD3b1, який перетворює холестерин у прогестерон. Проте було показано, що експресія HSD3b1 у позаворсинчатому трофобласті нижча при ідіопатичних звичних спонтанних викиднях у порівнянні з контролем, що свідчить про порушення метаболізму прогестерону в позаворсинчатому трофобласті у жінок із викиднем на ранніх термінах вагітності [50]. Таким чином, це дослідження передбачає потенційний зв'язок між порушеннями в сигнальній передачі прогестерону і викиднем у жінок із перериванням вагітності в анамнезі, а також дає пояснення, чому застосування прогестерону може бути ефективним для даної групи пацієнток.

ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

У підсумку наявні докази вказують на невеликий, але позитивний ефект застосування ВМП на ранніх термінах вагітності, який, як видається, залежить від кількості викиднів. Як показують дані, лікування прогестероном не є ефективним у жінок із кровотечею на ранніх термінах вагітності, які не мають викиднів в анамнезі. Однак поєднання обох факторів ризику (кровотеча на ранніх термінах вагітності і наявність одного або декількох викиднів в анамнезі) дозволяє виявити жінок з високим рівнем ризику, в яких терапія прогестероном є ефективною. Тому ми рекомендуємо інформувати про це жінок із високим рівнем ризику виникнення викидня для прийняття спільного рішення. Наша рекомендація –

запропонувати жінкам з вагінальною кровотечею і одним або декількома попередніми викиднями в анамнезі курс лікування ВМП в дозі 400 мг двічі на добу, починаючи з моменту виявлення вагінальної кровотечі до 16 повних тижнів гестації. За нашими оцінками, у Великій Британії реалізація цієї лікувальної стратегії приведе до народження додатково 8450 живих дітей на рік. Ми віримо, що жінці з високим ризиком виникнення викидня зовсім не обов'язково мати абсолютні наукові факти, щоб зробити вибір на користь отримання лікування. Якщо пацієнтка поінформована про наявну невизначеність щодо ефектів лікування та даних про його безпеку, вона може вибрати для себе правильний курс дій.

ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ МАЙБУТНІХ ПОКОЛІНЬ

Необхідні подальші дослідження, щоб поліпшити наше розуміння НЛФ, а також розробити і перевірити тести для виявлення жінок із випадками переривання вагітності внаслідок НЛФ. Підвищення ефективності лікування прогестероном зі збільшенням кількості попередніх викиднів вказує на те, що основним фактором розвитку викиднів вищого порядку є дефекти ендометрія. Проте навіть після кількох викиднів показник живонародження і сукупний показник живонародження у цих пацієнток залишаються високими. Імовірно, це означає, що основний дефект ендометрія є скоріше періодичним, ніж стійким, а його показник (тобто кількість нормальних менструальних циклів в порівнянні з аномальними) визначає ймовірність викидня. Дана модель захворювання узгоджується з актуальними даними біології, які демонструють, що гомеостаз тканини в циклічному ендометрії залежить від залучення стовбурових клітин кісткового мозку і НК-клітин матки. Обидва «гомеостатичних» механізми порушуються при ЗНВ [51–53]. «Динамічна» модель захворювання може допомогти пояснити неспроможність сучасних діагностичних підходів, таких як скринінг НЛФ.

У даний час ми спираємося на анамнез, щоб скласти профіль пацієнток, які можуть мати високий ризик ускладнень, пов'язаних із прогестероном. Однак це неточно. Достовірні тести оцінки ендометрія допоможуть точніше визначити тих пацієнток, у яких лікування прогестероном буде ефективним. Каріотипування всіх випадків переривання вагітності також може допомогти краще класифікувати жінок за рівнем ризику, яким може допомогти лікування прогестероном; роль рутинного каріотипування з використанням методів сучасного генетичного аналізу вимагає подальших досліджень, включаючи оцінку медико-економічних наслідків такого підходу. Наше дослідження було зосереджено на застосуванні прогестерону в I триместрі вагітності. Крім того, необхідні дослідження для вивчення ефектів застосування прогестерону в лютеїнову фазу. Необхідні розробка та валідація тестів, а також терапевтичні дослідження з метою визначення ефективності застосування прогестерону в лютеїнову фазу й інших можливих втручань.

Заява про конфлікт інтересів

Повідомлення про конфлікт інтересів відсутні.

Подяки

Дана робота була проведена за підтримки двох грантів Національного інституту досліджень в галузі охорони здоров'я Великої Британії (НТА 08/38/01 і НТА 12/167/26), а також при

фінансуванні благодійної організації «Томмі» (Tommy) в рамках Британської мережі досліджень викиднів.

Список літератури можна знайти в оригінальній версії статті за адресою: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693420301413> □

Стаття надана компанією Besins Healthcare Distribution FZ-LLC

Практичні рекомендації

- В даний час доцільність застосування тестів для визначення НЛФ залишається під питанням.
- Ми рекомендуємо жінкам із вагінальною кровотечею та одним або декількома попередніми викиднями в анамнезі курс лікування ВМП в дозі 400 мг 2 рази на добу, який повинен починатися під час вагінальної кровотечі і тривати до повних 16 тижнів гестації.

Мета дослідження

- Необхідні подальші дослідження для кращого розуміння НЛФ.
- Існує необхідність у розробці нових тестів для точнішого виділення пацієток, яким може допомогти лікування прогестероном.
- Необхідні довгострокові дослідження зі спостереження за дітьми, які зазнали внутрішньоутробного впливу прогестерону в I триместрі вагітності.

СПОРАДИЧНИЙ ВИКИДЕНЬ І ЗВИЧНЕ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

А. Комарасамі, д. мед. н., професор гінекології, Національний центр з дослідження викиднів Томму, Колегія медичних і стоматологічних наук Бірмінгемського університету, Велика Британія

А.Дж. Девалл, д. природничих наук, старший науковий співробітник з клінічних досліджень; Національний центр з дослідження викиднів Томму, Колегія медичних і стоматологічних наук Бірмінгемського університету, Велика Британія

Прогестерон необхідний для підтримки вагітності, а дефіцит прогестерону провокує викидень. Питання про те, чи може застосування прогестерону на ранніх термінах вагітності запобігти виникненню викидня, є багаторічним предметом дослідження, вивчається і обговорюється в медичній літературі протягом більше 70 років. За цей час було синтезовано і протестовано кілька різних прогестагенів для запобігання викидню. У цій статті описуються попередні докази разом із останніми дослідженнями з використанням натурального мікронізованого прогестерону, а також синтетичних прогестагенів, які застосовувалися для лікування як звичного невиношування вагітності, так і загрози викидня. Сукупність доказів вказує на те, що в жінок із попередніми викиднями в анамнезі і кровотечею на ранніх термінах вагітності може бути ефективним застосування вагінального мікронізованого прогестерону. Також обговорюється клінічне значення отриманих результатів.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, переривання вагітності, самовільний аборт, загроза викидня, вагінальна кровотеча, натуральний прогестерон.

SPORADIC PREGNANCY LOSS AND RECURRENT MISCARRIAGE

A. Coomarasamy, MD, Professor of Gynaecology, Tommy's National Centre for Miscarriage Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, United Kingdom

A.J. Devall, PhD, Senior Clinical Trials Fellow, Tommy's National Centre for Miscarriage Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, United Kingdom

Progesterone is essential for the maintenance of pregnancy, and progesterone deficiency is associated with miscarriage. The subject of whether progesterone supplementation in early pregnancy can prevent miscarriage has been a long-standing research question and has been investigated and debated in the medical literature for over 70 years. During this time, several different progestogens have been synthesised and tested for the prevention of miscarriage. In this article described the prior evidence alongside the latest research using micronized natural progesterone as well as synthetic progestogens, which were used to treat both recurrent and threatened miscarriage. The totality of evidence indicates that women with a past history of miscarriage who present with bleeding in early pregnancy may benefit from the use of vaginal micronized progesterone. The clinical implications of the findings are discussed.

Keywords: recurrent miscarriage pregnancy loss, spontaneous abortion, threatened miscarriage, vaginal bleeding, natural progesterone.

СПОРАДИЧЕСКИЙ ВЫКИДЫШ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

А. Комарасамі, д. мед. н., професор гінекології, Національний центр по дослідженню викиднів Томму, Колегія медичних і стоматологічних наук Бірмінгемського університету, Великобританія

А.Дж. Девалл, д. естественных наук, старший научный сотрудник по клиническим исследованиям; Національний центр по дослідженню викиднів Томму, Колегія медичних і стоматологічних наук Бірмінгемського університету, Великобританія

Прогестерон необходим для поддержания беременности, а дефицит прогестерона провоцирует выкидыш. Вопрос о том, может ли применение прогестерона на ранних сроках беременности предотвратить возникновение выкидыша, является многолетним предметом исследования, изучается и обсуждается в медицинской литературе в течение более 70 лет. За это время было синтезировано и протестировано несколько различных прогестагенов для предотвращения выкидыша. В этой статье описываются предварительные доказательства вместе с последними исследованиями с использованием натурального микронизированного прогестерона, а также синтетических прогестагенов, которые применялись для лечения как привычного невынашивания беременности, так и угрозы выкидыша. Совокупность доказательств указывает на то, что у женщин с предыдущими выкидышами в анамнезе и кровотечением на ранних сроках беременности может быть эффективным применение вагинального микронизированного прогестерона. Также обсуждается клиническое значение полученных результатов.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, прерывание беременности, самопроизвольный аборт, угроза выкидыша, вагинальное кровотечение, натуральное прогестерон.