

# КОМБІНОВАНА МЕТОДИКА КОРЕКЦІЇ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ВИКОРИСТАННЯ ПЕРФОРОВАНОГО АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЮ ДОКТОРА АРАБІН ТА РІЗНИХ ФОРМ ТАБЛЕТОВАНОГО МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.90-101>



## О.М. НОСЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
ORCID: 0000-0002-7089-2476

## Ф.О. ХАНЧА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький  
ORCID: 0000-0001-6383-7885

## Г.В. РУТИНСЬКА

к. мед. н., лікар-сонолог ТОВ «Профільна лікарня AIRMED», м. Одеса  
ORCID: 0000-0001-7449-2536

## Контакти:

Носенко Олена Миколаївна  
КНП «Пологовий будинок № 7»  
65080, Одеса, Космонавтів, 11Б  
Тел.: +38 (050) 638-38-28  
Email: nosenko.olena@gmail.com

## ВСТУП

Шийка матки (ШМ) людини є складним органом, який зазнає екстенсивних змін протягом усього періоду вагітності та пологів. Складний процес ремоделювання ШМ, що відбувається під час вагітності, включає своєчасні біохімічні каскади, взаємодії між позаклітинними та клітинними компартментами та цервікальну стромальну інфільтрацію запальними клітинами. Будь-яке порушення в цій тимчасовій взаємодії може призвести до передчасного дозрівання ШМ, гальмування її функції як сфінктера, недостатності обтураційної функції ШМ та передчасних пологів або викиднів [49, 84].

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) передбачає порушення замикальної здатності ШМ, що проявляється її безболісним укороченням і відкриттям без підвищеної контрактильності матки, з подальшим достроковим перериванням вагітності [3, 5, 17]. ІЦН рідко є чіткою та чітко визначеною клінічною одиницею, вона є лише частиною великого та складнішого синдрому спонтанних передчасних пологів [47, 84].

Епідеміологічні дослідження припускають приблизну частоту ІЦН 0,5% у загальній акушерській популяції та 8% у жінок з історією попередніх викиднів у другому триместрі [80]. ІЦН є причиною 15–40% пізніх мимовільних викиднів та до 30% передчасних пологів. Після переривання вагітності у II триместрі ризик втрати наступної вагітності зростає вдесятеро [2].

Добре відомою ознакою недостатності ШМ є поява звичних епізодів невиношування вагітності протягом другого триместру, що клінічно проявляється безболісним розширенням ШМ із подальшим випинанням, розривом плодових оболонок і вигнанням зазвичай живого плода, з невеликою активністю матки [5, 29, 49]. Тому діагноз ІЦН традиційно ставлять пацієнткам з історією повторних пізніх викиднів та/або ранніх передчасних пологів, у яких основний механізм полягає в «нездатності ШМ залишатися закритою» [2, 80].

Найчастіше ІЦН маніфестує у проміжку між 14-м та 20-м тижнями вагітності [32, 68].

За кордоном і в нашій країні запропоновано численні методи оперативного та неоперативного лікування ІЦН як під час вагітності, так і поза нею [27, 29, 42, 58, 81]. Усі вони мають спільну мету – запобігти розкриттю ШМ як чинника передчасних пологів. Впродовж кількох десятирок років використовують численні методи та модифікації хірургічного лікування ІЦН. Це пояснюється тим, що жоден із наявних методів лікування не має 100% ефективності [88]. Основними сучасними тактиками ведення ІЦН є вагінальний прогестерон, серкляж, песарій та застосування омега-3-поліненасичених жирних кислот [15, 39, 50, 85, 89].

Прогестерон зменшує скорочення гладенької мускулатури матки та знижує запальний процес, залучений до початку пологів. Прогестерон уважається ключовим гормоном для підтримки вагітності, і якщо зниження його активності відбувається в другому триместрі, може статися укорочення ШМ, що зумовлює передчасні пологи. Блокада дії прогестерону може призвести до клінічних, біохімічних та морфологічних змін, пов'язаних із дозріванням ШМ [36]. Було показано, що прогестерон ефективний у зниженні частоти передчасних пологів та неонатальної смертності порівняно з плацебо [48].

S.S. Hassan et al. (2011) [44] провели багаточислове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, у якому брали участь безсимптомні жінки з одноплідною вагітністю та ультрасонографічно короткою ШМ (10–20 мм) на 19 + 0–23 + 6 тижнів вагітності. 458 (вагінальний прогестероновий гель, n = 235; плацебо, n = 223) були включені до аналізу. Жінки, які застосовували вагінальний прогестерон, мали нижчий рівень передчасних пологів до 33 тижнів, ніж ті, хто отримував плацебо (8,9% (n = 21) проти 16,1% (n = 36); відносний ризик (ВР) 0,55; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,33–0,92; p = 0,02). Ефект залишався значущим після поправки на ко-змінні

(скоригований ВР 0,52; 95% ДІ 0,31–0,91;  $p = 0,02$ ). Вагінальний прогестерон також асоціювався зі значним зниженням частоти передчасних пологів до 28 тижнів (5,1 проти 10,3%; ВР 0,50; 95% ДІ 0,25–0,97;  $p = 0,04$ ) і 35 тижнів (14,5 проти 23,3%; ВР 0,62; 95% ДІ 0,42–0,92;  $p = 0,02$ ), респіраторний дистрес-синдром (3,0 проти 7,6%; ВР 0,39; 95% ДІ 0,17–0,92;  $p = 0,03$ ), будь-яка неонатальна захворюваність або смертність (7,7 проти 13,5%; ВР 0,57; 95% ДІ 0,33–0,99;  $p = 0,04$ ) і вагою при народженні  $< 1500$  г (6,4% (15/234) проти 13,6% (30/220); ВР 0,47; 95% ДІ 0,26–0,85;  $p = 0,01$ ). Не було відмінностей у частоті побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, між групами. Автори дійшли висновку, що застосування вагінального прогестеронового гелю у жінок із сонографічно короткою ШМ у другому триместрі асоціюється зі зниженням частоти передчасних пологів на 45% до 33 тижнів вагітності та з покращенням неонатального результату.

Метааналіз R. Romero et al. (2012) [71] даних окремих пацієнтів показав, що в безсимптомних жінок з одно- або багатоплідною вагітністю та короткою ШМ застосування прогестерону призводить до нижчих показників передчасних пологів (26 проти 36%; співвідношення шансів (СШ) 0,45; 95% ДІ 0,25–0,80) і нижчих показників перинатальної смертності, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості (15 проти 17%; СШ 0,69; 95% ДІ 0,38–1,30).

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз даних окремих пацієнтів із рандомізованих досліджень, до яких були включені дані дослідження OPTIMUM, показали, що вагінальні добавки з прогестероном значно знижують ризик передчасних пологів та неонатальної захворюваності/смертності при одноплідних вагітностях із довжиною ШМ  $\leq 25$  мм [34]. З огляду на ці результати, Американський коледж акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) і Товариство медицини материнського плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) опублікували рекомендації, згідно з якими пацієнти повинні отримувати лікування прогестероном [76, 82].

Водночас аналіз підгруп жінок, які раніше перенесли мимовільні передчасні пологи, засвідчив, що вагінальний прогестерон не вплинув ні на акушерські, ні на перинатальні результати, але показав можливий вплив лікування на комбінований неонатальний результат (СШ 0,48; 95% ДІ 0,29–0,79) [59]. Причина, через яку прогестерон неефективний у всіх пролікованих пацієнток, залишається нез'ясованою [87]. Одна з причин може полягати в тому, що досі немає остаточного розуміння, як працює прогестерон, особливо у відділі ШМ. Є дані, що прогестерон може регулювати ремоделювання ШМ різними методами [45, 54]. Він може змінювати функцію клітин, які зі свого боку здатні модулювати компоненти цервікального екстрацелюлярного матриксу, тобто синтез колагену [31], глікозаміногліканів [55], що може вплинути на організацію екстрацелюлярного матриксу.

Звісно, що скасування прогестерону важливе для фази дозрівання ШМ, яка відбувається безпосередньо перед пологами. У мишей з аномально високим рівнем прогестерону наприкінці вагітності (через порушення метаболізму прогестерону) спостерігається порушення дозрівання ШМ [67]. Крім того, антагоніст прогестерону міфепристон у жінок

спричиняє дозрівання ШМ [61, 86]. Зрештою, вважається, що ремоделювання ШМ пов'язане із запальним процесом, а прогестерон має протизапальну дію, яка може пом'якшити процес ремоделювання. Однак дані про те, як прогестерон може протидіяти запаленню, є неоднозначними [41].

Звіти деяких рандомізованих досліджень свідчать, що додаткова терапія з використанням омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот значно знижує частоту повторних передчасних пологів [39, 63]. Докази із задокументованих звітів про людей і тварин показали, що серії  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 незамінних жирних кислот, включно з їхніми відповідними «ейкозаноїдними метаболітами», сильно впливають на тривалість вагітності та пологів [21, 39]. Простагландини другого класу беруть участь у ремоделюванні сполучної тканини, що пов'язано з дозріванням ШМ та розривами оболонок. За відсутності статевих інфекцій передчасні пологи характеризуються нижчою експресією простагландинів у тканинах репродуктивного тракту, що призводить до зниження експресії індукованої циклооксигенази. Вагітні жінки, які зазнавали передчасних пологів, часто мають високі рівні  $\omega$ -6 жирних кислот у крові, але низькі рівні  $\omega$ -3 жирних кислот, незважаючи на зниження швидкості вироблення простагландинів [21, 39]. У низці досліджень при підтримці вагітності добавками  $\omega$ -3 жирних кислот виявлено помітне зниження частоти передчасних пологів, однак при цьому можливе збільшення ваги новонародженого [39, 72, 73].

Метод хірургічної корекції ІЦН має більш ніж піввікову історію з неоднозначними результатами, своїх прихильників і противників. Згідно з рекомендаціями ACOG від 2014 р., саме хірургічна корекція визнана терапією вибору в жінок із наявністю в анамнезі передчасних пологів та динамічною зміною довжини ШМ, розкриттям внутрішнього зів'язу за даними трансвагінального УЗД [14, 26].

Цервікальний серкляж – це хірургічна процедура, запроваджена V.N. Shirodkar (1955) [75] та I.A. McDonald (1957) [56] у середині 1950-х років, наразі профілактично використовується для жінок із повторною втратою у II триместрі, що свідчить про ІЦН. Серкляж, зумовлений даними анамнезу, накладається зазвичай між 12-м і 15-м тижнями вагітності, базується на підставі винятково обтяженого акушерського анамнезу, наприклад множинних втрат у II триместрі через безболісну дилатацію ШМ. Серкляж за показаннями УЗД визначається як серкляж, накладений зазвичай між 16-м та 23-м тижнями вагітності, після визначення при трансвагінальному УЗД довжини ШМ  $< 20$  мм у жінки без розкриття ШМ. Серкляж, показаний після фізикального обстеження, визначається як серкляж, накладений зазвичай між 16-м і 23-м тижнями вагітності через розкриття ШМ на один або більше сантиметрів, виявлений при фізикальному (мануальному) огляді [39]. Цервікальний серкляж складається зі шва навколо ШМ, діє як фізичний, а також біохімічний бар'єр, захищаючи навколоплідні оболонки від висхідних патогенів [43, 79]. Ефективність та безпека цієї процедури залишаються суперечливими [20].

За даними останнього Кокранівського огляду 2017 р. [20] про ефективність цервікального серкляжу при одноплідній вагітності, що включає 15 рандомізованих контрольованих

досліджень (РКД) (3490 жінок), серкляж, імовірно, призводить до зниження ризику перинатальної смерті порівняно з відсутністю серкляжу, хоча ДІ перетинає межу відсутності ефекту (СШ 0,82; 95% ДІ 0,65–1,04; 10 досліджень, 2927 жінок; помірна якість доказу). Серйозна неонатальна захворюваність була подібною до серкляжу і без нього (СШ 0,80; 95% ДІ 0,55–1,18; 6 досліджень, 883 жінки; докази низької якості). Вагітні з серкляжем і без нього мали однакову ймовірність того, що дитина буде виписана додому здоровою (СШ 1,02; 95% ДІ 0,97–1,06; 4 дослідження, 657 жінок; докази середньої якості). Вагітні з серкляжем рідше мали передчасні пологи порівняно з контрольною групою до 37 тижнів, 34 тижнів (середній СШ 0,77; 95% ДІ 0,66–0,89; 9 досліджень, 2415 жінок; докази високої якості) та 28 повних тижнів вагітності.

Кокранівський огляд 2020 р. [39] представив потенційні шкоди від цервікального серкляжу, які включають: травматичний розрив навколоплідних оболонок (0,4%), вагінальну кровотечу (1,4%), передчасний розрив плідних оболонок (15,6%), передчасні пологи (16,4%), інфекцію, зсунення шва (1,4%), дистоцію ШМ (7,2%), розрив матки (6,3%), післяпологову кровотечу (2,8%), утруднення при видаленні серкляжу (1%). Серкляж асоціюється з підвищеним ризиком розриву ШМ (від 8,9 до 25,0%), як у першороділь (СШ 3,7; 95% ДІ 1,1–12,8), так і у повторнороділь (скориговане СШ 12,7; 95% ДІ 5,7–28,2) [51].

Альтернативним хірургічним підходом може бути накладання песарію, який використовують протягом останніх понад 60 років [35]. Наприкінці 1970-х Ганс Арабін розробив куполоподібний гнучкий силіконовий песарій [24], конічне кільце, яке вводиться в піхву доти, поки воно не охоплює всю ШМ, змикає канал ШМ і запобігає його розширенню та/або укороченню [19, 46, 74].

Дослідження PECEP (Pesario Cervical para Evitar Prematuridad) (2012) [43], проведене в п'яти лікарнях Іспанії, показало, що цервікальний песарій зменшує кількість передчасних пологів до 34 тижнів у жінок з одноплідною вагітністю та короткою ШМ (< 25 мм) (6 проти 27%, СШ 0,18; 95% ДІ 0,08–0,37;  $p < 0,0001$ ). Загальна неонатальна захворюваність не відрізнялася в обох групах (СШ 0,64; 95% ДІ 0,27–1,50). У групі PECEP дослідники вирішили припинити набір та повідомити результати свого проміжного аналізу.

К.Н. Nicolaidis et al. (2016) [60] рандомізували 935 жінок із одноплідною вагітністю або на цервікальний песарій, або на вичікувальну тактику. Автори не виявили відмінностей у показниках передчасних пологів до 34 тижнів (СШ 1,12; 95% ДІ 0,75–1,69) [11]. Середній гестаційний вік при рандомізації був вищим у цьому дослідженні (23 тижні + 5 днів) порівняно з дослідженням М. Goya et al. (2012) [43] (22 тижні + 3 дні), і це могло вплинути на ефект від накладання песарію.

У межах меншого, передчасно закінченого через публікацію нових даних, китайського дослідження ( $n = 108$ ) пологи до 34 тижнів відбулися у 9,4% випадків у групі лікування песарієм та у 5,5% осіб при вичікувальній тактиці відповідно ( $p = 0,46$ ) [46].

Л. Dugoff et al. (2018) [38] провели відкрите багаточентрове РКД безсимптомних жінок із гестаційним терміном вагітності від 18 тижнів + 0 днів до 23 тижнів + 6 днів, довжиною

ШМ < 25 мм при трансвагінальному УЗД і без попередніх спонтанних передчасних пологів. Суб'єкти були рандомізовані на групи з уведенням песарію Bioteque або без песарію. Вагінальний прогестерон був рекомендований жінкам із довжиною ШМ  $\leq 20$  мм. Не було жодних суттєвих відмінностей між групами з песарієм і без такого за частотою спонтанних передчасних пологів < 37 тижнів (43 проти 40%; СШ 1,09 [0,71–1,68]), частотою спонтанних передчасних пологів < 34 тижні і < 28 тижнів, гестаційним віком при пологах, масою тіла при народженні та частотою несприятливих наслідків у новонароджених. Автори дійшли висновку, що в жінок з одноплідною вагітністю та короткою ШМ, без попередніх спонтанних передчасних пологів уведення песарію Bioteque достовірно не знижує частоту передчасних пологів.

У метааналізі HOUSSAY (Health Outcomes and Systematic Analyses) F.R. Pérez-Lopez et al. (2019) [66] проводили пошук у PubMed-Medline, Embase, Scopus, Web of Science та Cochrane Library, а також у реєстрах клінічних випробувань для РКД, опублікованих усіма мовами з моменту їх створення до 28 липня 2018 р. Критеріями включення були зареєстровані РКД одноплідних вагітностей із короткою ШМ ( $\leq 25$  мм), виміряною на терміні гестації 22–24 тижні, порівнювали використання цервікального песарію з контролем щодо ризику спонтанних передчасних пологів. Відібрано та проаналізовано три РКД, що включали загалом 1612 вагітностей (805 жінок використовували цервікальний песарій). Ризик передчасних пологів при терміні вагітності < 37 тижнів був нижчим для учасниць, які використовували песарій (СШ 0,46; 95% ДІ 0,28–0,77). Застосування песарію асоціювалося з більш високим ризиком появи виділень із піхви (СШ 2,05; 95% ДІ 1,82–2,31). Не було жодних суттєвих відмінностей між користувачами песарію та контролем з позиції передчасних пологів на терміні гестації < 28 та < 34 тижнів; за середнім гестаційним віком та масою немовлят при народженні; а також у ризиках хоріоамніоніту, кесаревого розтину й перинатальних або неонатальних наслідків. Субаналіз за ризиком систематичної помилки показав, що у двох РКД з низькою ймовірністю систематичної помилки ризик передчасних пологів до 34 тижнів вагітності в користувачів песарію був нижчим (СШ 0,33; 95% ДІ 0,16–0,66).

Р.С. Pacagnella et al. (2019) [49] продемонстрували, що в клінічній практиці комбінація прогестерону та песарію є поширеною, проте лише деякі дослідження вивчали цей зв'язок [40, 83].

Н. Stricker et al. (2019) [78] намагалися порівняти пацієнток групи ризику ІЦН та пацієнток скринінгу, яким призначали лише цервікальний песарій, із пацієнтками, які застосовували песарій плюс вагінальний прогестерон. Пологи на терміні вагітності менш як 34 тижні відбулися у 17 із 53 пацієнток (32,1%), які використовували песарій плюс прогестерон, порівняно з 13 із 53 пацієнток (24,5%), які застосовували лише песарій ( $p = 0,57$ ). Так само не було різниці в частоті передчасних пологів на < 28, < 32 або < 37 тижнів вагітності. Загальний ускладнений неонатальний результат становив 15,1% у групі песарію проти 18,9% у комбінованій групі ( $p = 0,96$ ). Середня тривалість перебування у відділенні

інтенсивної терапії новонароджених становила 46,5 дня (діапазон, 9–130 днів) у комбінованій групі проти 52,0 дня (діапазон, 3–151 день) у групі песарію ( $p < 0,001$ ).

2022 року R.C. Casagnella et al. [65] опублікували результати бразильського багатоцентрового відкритого РКД у 17 перинатальних центрах. Безсимптомні жінки з одноплідною вагітністю чи двійнею та довжиною ШМ 30 мм або менше, виміряною на 18 0/7-22 6/7 тижнях вагітності, були рандомізовані на цервікальний песарій плюс вагінальний прогестерон (група песарій плюс прогестерон) або лише вагінальний прогестерон (200 мг/добу). Лікування застосовували від рандомізації до 36 тижня вагітності чи пологів. Основний результат був сукупністю неонатальної смертності та захворюваності. Вторинними результатами були пологи до 37 тижнів і до 34 тижнів вагітності. Було обстежено 8168 жінок, з яких 475 рандомізовано на песарій плюс вагінальний прогестерон, а 461 – лише на прогестерон. Ускладнений перинатальний результат виник у 19,2% (89/463) жінок у групі песарію плюс вагінальний прогестерон порівняно з 20,9% (91/436) жінок у групі лише прогестерону (скоригований коефіцієнт відносного ризику [сВР] 0,88; 95% ДІ 0,69–1,12). Частота пологів до 37 тижнів вагітності становила 29,1% порівняно з 31,4% (сВР 0,86, 95% ДІ 0,72–1,04); частота пологів до 34 тижнів становила 9,9% порівняно з 13,9% (сВР 0,66, 95% ДІ 0,47–0,93). Жінки в групі песарію плюс вагінальний прогестерон мали більше вагінальних виділень (51,6% [245/476] проти 25,4% [117/479] [ $p < 0,001$ ]), болю (33,1% [157/476] проти 24,1% [111/479] [ $p = 0,002$ ]) і вагінальних кровотеч (9,7% [46/476] проти 4,8% [22/479] [ $p = 0,04$ ]). Автори дійшли висновку, що в безсимптомних жінок із короткою ШМ комбінація песарію та прогестерону не знижувала показники неонатальної захворюваності чи смертності порівняно з лише прогестероном.

Отже, лікування ІЦН як песарієм, так і прогестероном може бути корисним для зниження частоти передчасних пологів. Обидва втручання виявилися безпечними й надійними. Однак поєднання прогестерону та песарію для профілактики ІЦН ще потребує вивчення. Поєднання двох методик може діяти обома шляхами запобігання передчасним пологам: біохімічним та механічним, що робить комбіноване лікування більш ефективним, ніж лікування тільки одним із методів, діючи на ширшу групу жінок із ризиком ІЦН [78]. Лише поодинокі дослідження присвячені використанню сублінгвальної таблетованої форми мікронізованого прогестерону при ІЦН. Під час аналізу ефективності вагінальних форм прогестерону здебільшого оцінювали ефекти від застосування м'яких желатинових капсул або гелю прогестерону. Відсутні дані щодо порівняння комбінованих методик застосування песарію та різних форм таблетованого мікронізованого прогестерону, що потребує подальших пошуків розв'язання проблеми корекції ІЦН.

**Мета дослідження:** провести порівняльне оцінювання ефективності комбінованої методики корекції ІЦН із застосуванням перфорованого силіконового акушерського песарію доктора Арабін і різних форм таблетованого мікронізованого прогестерону – вагінальної та сублінгвальної.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Просте, відкрите, проспективне, рандомізоване дослідження було проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалене етичним комітетом Одеського національного медичного університету у 2017 р. Дослідження проводили в період із 2017 до 2022 р. на базах КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса», ТОВ «Медичний центр репродуктивного здоров'я «Гамета» та ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Обласна лікарня інтенсивного лікування м. Маріуполя». Методом випадкової вибірки відібрано 215 вагітних із ультразвуковим діагнозом ІЦН відповідно до критеріїв включення та виключення. Від усіх обстежених жінок отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення до досліджуваних проспективних груп з ІЦН були: термін вагітності 12–16 тижнів, одноплідна вагітність, поінформована добровільна згода на лікування згідно із запропонованою методикою, перебування під наглядом упродовж усієї вагітності.

Критеріями виключення стали: диференційована дисплазія сполучної тканини, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів, перенесена раніше конізація ШМ, аномалії будови матки, багатоплідна вагітність, наявність міоми матки з субмукозним розташуванням вузла, виявлені клінічно значущі причини порушення функції щитоподібної залози до вагітності, зловживання в анамнезі та/або натепер, психіатричні захворювання, тромбоз глибоких вен натепер та/або в анамнезі, запальні захворювання внутрішніх статевих органів, пролабування плодового міхура, індивідуальна непереносність препаратів прогестерону.

До основної групи А ввійшли 129 вагітних з ІЦН, у яких лікувально-профілактичні заходи включали комбінацію накладання акушерського перфорованого песарію доктора Арабін та приймання сублінгвальної форми таблетованого мікронізованого прогестерону по 100 мг (2 таблетки по 50 мг) тричі на добу до 36 тижнів вагітності.

До групи порівняння Б ввійшли 86 вагітних, які отримували лікування ІЦН акушерським перфорованим песарієм доктора Арабін та вагінальними таблетками мікронізованого прогестерону по 200 мг двічі на день до 36 тижнів вагітності.

Усі жінки протягом гестаційного періоду також отримували вітамінно-мінеральні комплекси для вагітних, омега-3 поліненасичені жирні кислоти та препарати магнію.

Усім вагітним було проведено повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до чинних стандартів. З метою виявлення екстрагенітальної патології всі пацієнтки були консультовані терапевтом, ендокринологом, невропатологом.

З метою оцінювання стану вагінальної мікробіоти виконували бактеріоскопію вагінальних, цервікальних та уретральних мазків, кількісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) зішкрібу вагінального епітелію в режимі реального часу.

Усім вагітним проводили трансвагінальну ультразвукову цервікометрію на 12, 14–16 та 18–20 тижнях гестації. Цервікометрію виконували відповідно до вимог Fetal Medicine Foundation (Fetal Medicine Foundation, FMF) [19]:

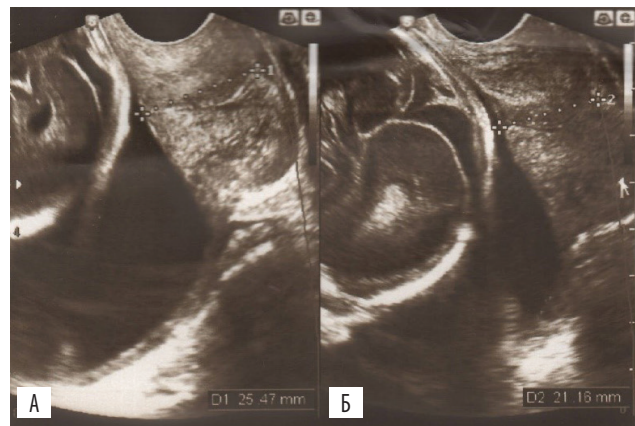
# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

трансвагінально; порожній сечовий міхур пацієнтки; введення датчика в переднє вагінальне склепіння; зображення цервікального каналу по всій довжині – від внутрішнього до зовнішнього зіву; ознакою вибору правильного зовнішнього зіву вважали стінку піхви; правильне розміщення каліперів; цервікальний канал розташований «горизонтально» на екрані; уникали компресії датчиком на ШМ; уникали оцінки довжини ШМ при скороченні матки; вимірювали фіксоване зображення після вилучення датчика з піхви; zoom отриманого зображення, збільшена ШМ мала займати до 2/3 площі екрана. При вимірюванні довжини ШМ дотримувалися таких правил: вимір від внутрішнього до зовнішнього зіву вздовж ендocerвікального каналу. При вигнутій формі ендocerвікального каналу вимірювали його одним із трьох способів: прямим відрізком, двома відрізками, ручним трасуванням уздовж ендocerвікусу. Цервікальною довжиною за наявності лійки вважали довжину зімкнутої частини цервікального каналу. Закритий внутрішній зів цервікального каналу реєстрували як T-подібну форму. При лійкоподібному розширенні внутрішнього зіву описували лійку як V-, Y- і U-подібну. За наявності лійки довжина ШМ мала дві складові – довжину лійки та функціональну довжину, тобто довжину зімкнутої частини цервікального каналу. Для виявлення прихованої лійки, лійки, що ховається при скороченні стінок матки в нижніх відділах, використовували фундальну пробу – компресія вільною рукою сонолога в ділянці дна матки, спрямована вниз (рис. 1, рис. 2).

Діагноз ІЦН виставляли на підставі ультразвукових критеріїв діагностики обтураційної неспроможності ШМ, які включали довжину ШМ  $\leq 25$  мм, діаметр внутрішнього зіву  $> 6$  мм та задній кут ШМ  $> 90^\circ$  [8]. В обстежених пацієнток з ІЦН було встановлено песарій Арабін (ARABIN® серкляжний песарій Dr. Arabin, GmbH & Co. KG, Віттен, Німеччина). Розмір песарію було визначено згідно з інструкціями, наданими B. Arabin, Z. Alfrevic (2013) [23], та рекомендаціями виробника. Видалення песарію проводили приблизно на 37-му тижні вагітності або з початком регулярної пологової діяльності. Після видалення песарію піхву обробляли 10% розчином повідон-йоду і за відсутності пологової діяльності рекомендували застосовувати щодня на ніч протягом 7 днів 1,5% вагінальний гель у полімерному контейнері 5 мл, що містить декаметоксин 1,0 мг, гіалуронат натрію – 75,0 мг, лактатний буфер рН 3,8–4,5 – до 5,0 мл.

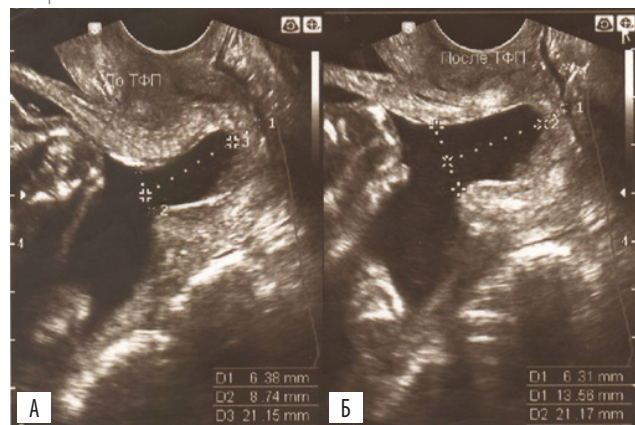
Проведено порівняльний аналіз різних методів ведення вагітних з ІЦН, оцінено перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки.

Перевірку статистичних гіпотез проводили з використанням програми Excel із заданим критичним рівнем значущості, меншим або рівним 0,05. Перевірку розподілу змінних виконували за допомогою критеріїв Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка. Оскільки більшість змінних не відповідали нормальному розподілу, розраховували середнє значення (M) і помилку стандартного відхилення ( $\pm$  SE). Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна – Вітні. Категоріальні змінні оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона або точного критерію Фішера.



**Рисунок 1.** Вагінальна цервікометрія до (А) та після (Б) проведення фундальної проби в жінки на терміні гестації 20 тижнів:

функціональна довжина ШМ до проби – 25 мм, після проби – 21 мм, ширина ШМ – 31 мм та 34 мм, товщина нижнього сегмента – 7 мм та 7 мм, діаметр внутрішнього зіву – 0 мм та 0 мм, глибина розкриття внутрішнього зіву – 0 мм та 0 мм, форма внутрішнього зіву – T-подібна. Акушерський песарій уведений на терміні 20 тижнів вагітності.



**Рисунок 2.** Вагінальна цервікометрія до (А) та після (Б) проведення фундальної проби у вагітної на терміні гестації 18–19 тижнів:

функціональна довжина ШМ до проби – 6,38 мм, після проби – 6,31 мм, ширина ШМ – 28,11 мм та 31,12 мм, товщина нижнього сегмента – 6 мм та 6 мм, діаметр внутрішнього зіву – 8,74 мм та 13,58 мм, глибина розкриття внутрішнього зіву – 21,15 мм та 21,17 мм, форма внутрішнього зіву – U-подібна. Акушерський песарій доктора Арабін уведений на терміні 19–20 тижнів вагітності.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Проведена клініко-анамнестична характеристика груп вагітних з ІЦН показала їхню однорідність за такими показниками, як вік, антропометричні дані, термін узяття під нагляд, характеристики менструальної функції, вік початку статевого життя, репродуктивний анамнез (табл. 1).

Лише у 25,58% вагітних у групі А та у 20,93% жінок у групі Б вагітності були першими, у 74,42 і у 79,07% відповідно – повторними ( $\chi^2 = 0,617$ ,  $p = 0,43$ ). Пологи відбулися в анамнезі в основній групі у 46,51% осіб і в групі порівняння – у 79,07% ( $\chi^2 = 0,113$ ,  $p = 0,74$ ), зокрема передчасні – у 20,93 і 27,01% ( $\chi^2 = 3,073$ ,  $p = 0,08$ ). Викидні у групах А і Б спостерігалися у 32,56 і 39,53% випадках ( $\chi^2 = 1,099$ ,  $p = 0,29$ ), з яких були ранніми у 42,86 і 47,06% жінок і пізніми – у 57,14 і 52,94% ( $\chi^2 = 0,134$ ,  $p = 0,71$ ).

Внутрішньоматкові втручання з розширенням цервікального каналу були раніше проведені 67,44% пацієнткам групи А

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп, М ± SE

Показник	Група А (n = 123) (песарій+ сублінгвальний прогестерон)	Група Б (n = 83) (песарій + вагінальний прогестерон)	р
Вік, роки	30,87 ± 0,38	31,26 ± 0,41	0,84
Маса тіла, кг	56,28 ± 0,55	57,79 ± 0,68	0,08
Зріст, м	1,68 ± 0,01	1,68 ± 0,01	0,78
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	20,04 ± 0,25	20,67 ± 0,32	0,13
Індекс Варги	1,72 ± 0,03	1,79 ± 0,03	0,13
Термін узяття вагітних під нагляд, тижні	6,58 ± 0,05	6,63 ± 0,05	0,59
Менархе, роки	13,05 ± 0,09	13,12 ± 0,13	0,67
Середня тривалість менструації, дні	5,28 ± 0,11	5,47 ± 0,14	0,30
Середня тривалість менструального циклу, дні	27,53 ± 0,21	28,59 ± 0,67	0,14
Початок статевого життя, роки	18,60 ± 0,16	18,49 ± 0,19	0,64
Середня кількість вагітностей	1,58 ± 0,12	1,72 ± 0,16	0,48
Середня кількість пологів	0,70 ± 0,08	0,58 ± 0,08	0,32
Середня кількість штучних абортів	0,40 ± 0,06	0,49 ± 0,09	0,39
Середня кількість викиднів	0,56 ± 0,08	0,63 ± 0,10	0,59

і 62,79% групи Б ( $\chi^2 = 0,496$ ,  $p = 0,48$ ). Гістероскопії мали в анамнезі відповідно 27,91 і 20,93% жінок ( $\chi^2 = 1,335$ ,  $p = 0,25$ ).

Досліджувані групи були однорідними за спектром гінекологічних захворювань: ектопія циліндричного епітелію ШМ (20,93 проти 27,91%,  $\chi^2 = 1,388$ ,  $p = 0,24$ ), дисплазія ШМ (14,73 проти 13,95%,  $\chi^2 = 0,025$ ,  $p = 0,87$ ), лейкоплакія ШМ (2,33 проти 5,81%,  $\chi^2 = 1,753$ ,  $p = 0,19$ ), поліп ШМ (9,30 проти 6,98%,  $\chi^2 = 0,364$ ,  $p = 0,55$ ), хронічний цервіцит (58,91 проти 53,49%,  $\chi^2 = 0,619$ ,  $p = 0,43$ ), бактеріальний вагіноз (39,53 проти 41,86%,  $\chi^2 = 0,116$ ,  $p = 0,73$ ), вагініт (30,23 проти 37,21%,  $\chi^2 = 1,356$ ,  $p = 0,29$ ), хронічний сальпінгоофорит (18,60 проти 20,93%,  $\chi^2 = 0,178$ ,  $p = 0,57$ ).

У більш ніж половини вагітних з ІЦН зареєстровано екстрагенітальні захворювання, з яких найчастіше траплялися: соматоформна вегетативна дисфункція нервової системи (37,21% у групі А проти 39,53% у групі Б,  $\chi^2 = 0,118$ ,  $p = 0,73$ ), варикозна хвороба (25,58 проти 27,91%,  $\chi^2 = 0,143$ ,  $p = 0,71$ ), хронічний гастродуоденіт (20,93 проти 27,91%,  $\chi^2 = 0,143$ ,  $p = 0,71$ ), сколіоз (16,28 проти 20,93%,  $\chi^2 = 0,752$ ,  $p = 0,39$ ), дискінезія жовчовивідних шляхів (11,63 проти 16,28%,  $\chi^2 = 0,957$ ,  $p = 0,33$ ).

Акушерський песарій вводили в обстежених жінок на терміні від 12 до 20 тижнів вагітності, у середньому у групі А на терміні 17,23 ± 0,18 тижня і у групі Б – у 17,42 ± 0,27 тижня ( $p = 0,57$ ).

Перебіг вагітності в пацієнок з ІЦН не відрізнявся залежно від тактики ведення (табл. 2).

Питома вага повної міграції плаценти та її нормальне розташування під час пологів становили у групі А 40/42 (95,24%) випадків, у групі Б – 25/26 (96,15%),  $\chi^2 = 0,032$ ,  $p = 0,86$ .

При виявленні вихідного цервіко-вагінального дисбіозу всі вагітні були ретельно просановані. Надалі в процесі перебігу вагітності рецидив цервіко-вагінального дисбіозу у групі А зареєстрований у 2/81 (2,47%) жінок, у групі Б – у 6/51 (11,76%),  $\chi^2 = 4,750$ ,  $p = 0,03$ . Проведено додаткову

санацію, але у трьох вагітних із групи Б через рясні виділення, виражену лейкоцитарну реакцію за результатами обстеження знадобилося видалення песарію з подальшою санацією піхви і повторним введенням песарію.

Слід зазначити, що 60,47% вагітних групи А і 67,44% групи Б скаржилися впродовж вагітності після встановлення песарію на збільшення вагінальних виділень, які не супроводжувалися вираженою лейкоцитарною реакцією. У деяких випадках для диференційованої діагностики з передчасним розривом плодових оболонок використовували тест Actim PROM для визначення навколоплідних вод у вагінальних виділеннях.

В одному випадку в групі А спостерігалася алергічна реакція на препарат мікронізованого прогестерону, що виявилася появою кропив'янки на руках, обличчі, стегнах.

Дві жінки, яким спочатку був запропонований сублінгвальний прогестерон, скаржилися на виражену нудоту, тому були переведені на вагінальний прогестерон.

У жодної з жінок, яка отримувала для корекції ІЦН вагінальний або сублінгвальний мікронізований прогестерон, не виявлено підвищення сироваткових рівнів печінкових трансаміназ.

У досліджуваних групах оцінювали результати вагітності та пологів (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, досліджувані групи не мали вірогідних відмінностей за частотою передчасного розриву оболонок, пологів до 32 тижнів, пологів на 33–36 тижнях, термінових пологів, кесарева розтину, післяпологової кровотечі, неонатальної захворюваності, народження дітей масою < 1500 г. Середня маса новонароджених в основній групі становила 3420,24 ± 48,98 г, у групі порівняння – 3360,23 ± 66,38 г ( $p = 0,47$ ).

При порівнянні комплаєнтності лікувально-профілактичних заходів встановлено, що породіллі оцінили їх у групі акушерського песарію + сублінгвального прогестерону у 9,19 ± 0,11 бала, у групі акушерського песарію + вагінального прогестерону – у 7,83 ± 0,17 бала ( $p < 0,01$ ).

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Таблиця 2. Особливості перебігу вагітності в обстежених групах, n (%)

Показник	Група А (n = 129) (песарій + сублінгвальний прогестерон)	Група Б (n = 83) (песарій + вагінальний прогестерон)	$\chi^2$	p
Анемія	9 (6,98)	4 (4,65)	0,491	0,48
Загроза переривання вагітності	81 (62,79)	56 (65,12)	0,121	0,73
Ретрохоріальна гематома	18 (13,95)	10 (11,63)	0,246	0,62
Блювання вагітних	3 (2,33)	4 (4,65)	0,886	0,35
Аномальне розташування плаценти	42 (32,56)	26 (30,23)	0,129	0,72
Низька плацентажія	29 (22,48)	18 (20,93)	0,073	0,79
Крайове передлежання плаценти	10 (7,75)	6 (6,98)	0,045	0,83
Центральне передлежання плаценти	3 (2,33)	2 (2,33)	0,000	1,00
Плацентарна дисфункція	12 (9,30)	15 (17,44)	3,113	0,08
Вихідний цервіко-вагінальний дисбіоз	81 (62,79)	51 (59,30)	0,265	0,61
Прееклампсія	4 (3,10)	4 (4,65)	0,346	0,56
Маловоддя	0 (0,00)	2 (2,33)	3,028	0,08
Багатоводдя	4 (3,10)	5 (5,81)	0,947	0,33

Таблиця 3. Результати вагітностей та пологів залежно від методики ведення, n (%)

Показник	Група А (n = 129) (песарій + сублінгвальний прогестерон)	Група Б (n = 83) (песарій + вагінальний прогестерон)	$\chi^2$	p
Передчасний розрив плодових оболонок	6 (4,65)	6 (6,98)	0,530	0,47
Пологи до 32 тижнів	2 (1,55)	4 (4,65)	1,829	0,18
Пологи на 33–36 тижнях	6 (4,65)	6 (6,98)	0,530	0,47
Термінові пологи	121 (93,80)	76 (88,37)	1,981	0,16
Кесарів розтин	18 (13,95)	14 (16,28)	0,220	0,64
Післяпологова кровотеча	3 (2,33)	6 (6,98)	2,783	0,10
Неонатальна захворюваність	6 (4,65)	9 (10,47)	2,688	0,10
Маса дитини при народженні < 1500 г	2 (1,55)	5 (5,81)	2,978	0,08

## ОБГОВОРЕННЯ

Передчасні пологи є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Близько 15 млн немовлят у світі народилися передчасно у 2015 р., що спричинило 1,1 млн смертей, а також коротко- та довгострокову інвалідність у тих, хто залишився живим [33]. Незважаючи на безліч досліджень з діагностики, профілактики та лікування передчасних пологів, їхня частота не має тенденції до зниження, а в низці країн, навпаки, зростає [70].

Однією з основних причин переривання вагітності у другому – на початку III триместру є ІЦН [69]. Ця проблема має важливе медико-соціальне та економічне значення [57].

Згідно з висновками РКД, немає переконливих даних на користь будь-якого з запропонованих методів корекції ІЦН [1, 77]. Нами проведено спробу порівняти дві комбіновані методики корекції ІЦН – встановлення акушерського перфорованого песарію доктора Арабін у сукупності з сублінгвальним або вагінальним таблетованим мікронізованим прогестероном.

Акушерський песарій – це силіконовий пристрій, який використовують для запобігання мимовільним передчасним

пологам. Основні гіпотези про механізм його дії полягають у тому, що песарій допомагає тримати ШМ закритою та змінює нахил цервікального каналу, так що маса вагітної матки не перебуває безпосередньо над внутрішнім зівом. Інший запропонований механізм полягає в тому, що песарій може зміцнювати імунологічний бар'єр між хоріоамніоном та піхвою мікробіологічною флорою. У такий спосіб максимальний тиск плода і екстраембріональних структур перерозподіляється з ділянки неспроможної ШМ у бік переднього нижнього сегмента матки, що формується. Формування гострішого матково-цервікального кута при корекції ШМ песарієм підтверджене даними МРТ. Цей кут зберігається при правильному розташуванні песарію на ШМ [30, 37].

Перерозподіл тиску з ШМ під впливом песарію призводить до зменшення рефлексу Фергюсона. Це нейроендокринний рефлекс, що виникає при збільшенні тиску на ШМ плодом, що росте, при цьому відбувається її розтягнення і стимуляція нервових закінчень. Як наслідок, за зворотним зв'язком виділяється окситоцин у гіпоталамо-гіпофізарній системі, що зі свого боку підвищує тонус міометрію та ще більше посилює тиск на ШМ [7].

Завдяки замикальній функції песарію зберігається слизова пробка в цервікальному каналі, що перешкоджає висхідному шляху інфікування [7, 22, 30].

Методика введення акушерського песарію є неінвазивною, не потребує спеціальної підготовки та участі суміжних фахівців (анестезіолога), завдає меншої психологічної травми порівняно з серкляжем. Одними з основних переваг цього методу є можливість його успішного застосування на етапі доклінічних проявів ІЦН (за даними УЗД, анамнезу, наявності чинників ризику) та його профілактичний ефект, а також можливість його застосування в амбулаторних умовах [6].

Високі цифри отриманих результатів вагітностей в обстежених жінок з ІЦН, на нашу думку, можна пов'язати з максимально раннім введенням песарію та одночасним призначенням ефективних доз максимально біодоступного мікронізованого прогестерону. Вважаємо, що своєчасність лікувально-профілактичних заходів відіграє найважливішу роль в успішній корекції ІЦН.

Цікавими є отримані дані про те, що питома вага повної міграції плаценти, зміщення її вгору до дна матки разом із формуванням нижнього сегмента при застосуванні акушерського песарію доктора Арабін та її нормальне розташування під час пологів становили понад 95% випадків в обох досліджуваних групах серед жінок із вихідним аномальним розташуванням плаценти на початок II триместру завдяки зміні матково-шийкового кута і зменшенню прямого тиску на внутрішній зів ШМ, що збігається з даними І.В. Шаміної та співавт. (2018) [16].

Понад 60% вагітних у групах обстеження скаржилася впродовж вагітності після постановки песарію на збільшення вагінальних виділень. Виявлена гіперсекреція залоз піхви на тлі песарію, ймовірно, була зумовлена збільшенням секреторної активності залоз і не була пов'язана з підвищенням інфікованості. Здобуті у проведеному дослідженні результати не суперечать раніше отриманим даним інших дослідників [4, 16, 22, 43, 52], які також зазначали збільшення вагінальної секреції на тлі песарію, не пов'язане з наявністю інфекції.

Вибір вагінального таблетованого мікронізованого прогестерону (препарат Лютеїна, виробництво фармкомпанії «Адамед», Польща) при проведенні дослідження був зроблений з огляду на створення після застосування цього препарату в низьких дозах високої та стабільної фізіологічної концентрації активної речовини в плазмі крові. Звісно, що вища концентрація прогестерону в плазмі після інтравагінального введення, то вища вона і в органі-мішені [10].

При використанні вагінальних форм прогестерону виникає так званий ефект першого проходження через матку. Завдяки цьому прогестерон впливає безпосередньо на орган-мішень – матку та її шийку. Найголовніша особливість вагінальної форми прогестерону – відсутність ефекту проходження через печінку, що знижує ризик побічних ефектів і одночасно підвищує ефективність такої фармакотерапії [10]. У жодної з обстежених жінок не виявлено зростання рівня печінкових трансаміназ понад норму.

Відомо, що допоміжний склад і технологія виробництва таблеток Лютеїни сприяє підвищенню терапевтичної ефективності основних складових препарату, забезпечуючи

їхній максимальний контакт зі слизовою піхви та достатню тривалість їхньої присутності в порожнині матки з мінімізацією подразнення слизової оболонки. Компактна подовжено-плеската форма таблетки збільшує площу контакту зі слизовою оболонкою – вона зручно розташовується в піхві, мінімізуючи відчуття стороннього тіла всередині. Таблетка має гладеньку глясову поверхню та округлі краї, ковзає після введення, не подразнюючи слизову оболонку піхви. Таблетка не розпадається при контакті із залозистим секретом піхви, а починає повільно пошарово розчинятися, що зумовлено її спеціальною структурою. Зокрема, на початковому етапі виробництва вагінальної таблетки утворюються дворівневі гранули, що містять активні речовини; гранули строго калібрують за розміром, після чого обволікують спеціальною сумішшю, яка створює структуру матричної таблетки: гранули активних речовин скріплюються сполучними «містками», які у вологому середовищі починають поступово (пошарово) розчинятися [10].

У дослідженні В.Д. Лук'ячук та О.В. Кузнецової (2016) [9] встановлено, що таблетки Лютеїни для вагінального застосування мають високий ступінь розчинності. Автори показали, що в середовищі, наближеному до вагінального, з рН  $4,5 \pm 0,5$  та температурою  $37 \pm 0,5$  °C, таблетка розчиняється впродовж 5 хв. За цей час вивільняється активна речовина, що забезпечує високий рівень біодоступності прогестерону.

Вагінальні таблетки Лютеїна містять як додатковий компонент моногідрат лимонної кислоти, що підтримує фізіологічний рівень рН вагінального середовища та колонізаційну резистентність цервіко-вагінальної мікробіоти. Завдяки цьому не змінюється кислотність вагінального середовища, що особливо важливо за такої часто поширеної патології, як бактеріальний вагіноз [10]. З цим, на наш погляд, можна пов'язати низький рівень рецидивів цервіко-вагінального дисбіозу при використанні комбінації акушерського песарію і вагінальних таблеток мікронізованого прогестерону Лютеїни.

Сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону (препарат Лютеїна) при застосуванні в дозі 100 мг ефективніша за параметрами пікової концентрації в сироватці крові та часом створення ефективної концентрації ( $C_{\max}$   $17,6 \pm 3,8$  нг/мл, час створення ефективної концентрації – 30–60 хв) порівняно з вагінальними (таблетки та капсули) лікарськими формами ( $C_{\max}$   $10,9 \pm 4,2$  нг/мл, час – 6–7 год та  $C_{\max}$   $9,7$  нг/мл, час – 1–3 год відповідно) в аналогічному дозуванні. При порівнянні ентэральной форми мікронізованого прогестерону в дозі 200 мг ( $C_{\max}$   $4,3$ – $11,7$  нг/мл, час – 2 год) також спостерігається перевага сублінгвальної форми препарату Лютеїни за часом створення та рівнем пікової концентрації. Порівняння вищеписаних параметрів при використанні сублінгвальної форми ( $C_{\max}$   $17,6 \pm 3,8$  нг/мл) мікронізованого прогестерону та внутрішньом'язового введення олійного розчину ( $C_{\max}$   $14,3$  нг/мл) також виявило переваги сублінгвальної форми [11]. Крім того, у деяких роботах показано, що пікові концентрації в плазмі досягаються за 30 хв і зберігаються протягом 4 год після перорального введення сублінгвальної форми в діапазоні від 8,5 до 70,6 нг/мл, тоді як після вагінального введення пікові рівні концентрації досягаються протягом



# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

8 год на рівні 4,4–181,1 нг/мл, що свідчить про перевагу сублінгвального введення за часом настання ефекту та тривалістю його розвитку [53, 62]. Наведені дані свідчать про високу біодоступність сублінгвальної форми препарату Лютеїна, мінімальні ускладнення, пов'язані з метаболізмом у печінці, та можливість зниження гепатотоксичності при лікуванні.

Сублінгвальний шлях має переваги перорального й парентерального введення: висока прихильність до лікування, відсутність проходження через травний тракт і незалежність ефекту від морфофункціональних особливостей травного тракту, наповнення шлунка, особливостей кишкового кровообігу тощо, висока концентрація препарату в крові [13, 18].

Проведене дослідження показало, що використання як вагінального, так і сублінгвального таблетованого мікронізованого прогестерону в сукупності з накладанням акушерського перфорованого песарію доктора Арабін має рівноцінну ефективність при корекції ІЦН щодо акушерських та перинатальних результатів. Показники неонатальної захворюваності та кількість новонароджених із масою менш як 1500 г не мали достовірних відмінностей залежно від виду корекції ІЦН. Істотними перевагами використання при комбінованій методиці корекції ІЦН

сублінгвальної форми таблетованого мікронізованого прогестерону були більша комплаєнтність, зручність застосування та вірогідно нижча частота рецидивів цервіко-вагінального дисбіозу.

## ВИСНОВКИ

Комбіновані методики корекції ІЦН з використанням вагінального перфорованого акушерського песарію доктора Арабін у поєднанні з мікронізованим таблетованим прогестероном є ефективними та безпечними при використанні як вагінальної, так і сублінгвальної форми прогестерону, але більш оптимальною, зручною та комплаєнтною є методика застосування песарію та сублінгвального прогестерону. Обидві методики можуть широко використовуватися у клінічній практиці.

## Конфлікт інтересів

Дослідження проведено за підтримки компанії «Адамед» (Польща).

## Подяка

Автори висловлюють подяку компанії «Адамед» (Польща) за фінансову підтримку і надані зразки препаратів для проведення дослідження. □

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Белоцерковцева, Л.Д.  
Факторы риска формирования истмико-цервикальной недостаточности, приводящие к преждевременным родам / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Г.Т. Мирзоева // Вестник СурГУ. – Медицина. – 2014. – № 2 (20). – С. 26–30. Belotserkovtseva, L.D., Kovalenko, L.V., Mirzoeva, G.T.  
“Risk factors for the formation of isthmic-cervical insufficiency leading to premature birth.” *Bulletin of SurSU. The medicine* 2.20 (2014): 26–30.
- Беспалова, О.Н.  
Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66 (3). – С. 157–168. Bepalova, O.N., Sargsyan, G.S.  
“Choice of method for correction of isthmic-cervical insufficiency.” *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 66.3 (2017): 157–68. DOI: 10.17816/JOWD663157-168
- Буланов, М.Н.  
Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки. Руководство для врачей. – Москва: Видар-М, 2017. – 304 с. Bulanov, M.N.  
Ultrasound diagnosis of diseases of the cervix. Guide for doctors. Moscow: Vidar-M (2017). 304 p.
- Егорова, Я.А.  
Разгружающий акушерский пессарий как дополнение к лечению истмико-цервикальной недостаточности / Я.А. Егорова, А.Н. Рыбалка // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2014. – № 2 (14). – С. 17–21. Egorova, Y.A., Rybalka, A.N.  
“Unloading obstetric pessary as an addition to the treatment of isthmic-cervical insufficiency.” *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2.14 (2014): 17–21.
- Жабченко, И.А.  
Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем / И.А. Жабченко // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1 (25). – С. 58–65. Zhabchenko, I.A.  
“Obstetric tactics in isthmic-cervical insufficiency: the solution of the main and related problems.” *Protection of motherhood and childhood* 1.25 (2015): 58–65.
- Жабченко, И.А.  
Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности / И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 76–78. Zhabchenko, I.A., Oleshko, V.F.  
“Algorithm of obstetric actions in isthmic-cervical insufficiency.” *Women's health* 6.102 (2015): 76–8.
- Каплан, Ю.Д.  
Роль трансвагинального ультразвукового исследования как метода контроля консервативной коррекции короткой шейки матки цервикальным пессарием / Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова, А.Ю. Журавлев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – № 7 (2). – С. 195–204. Kaplan, Y.D., Zakharenkova, T.N., Zhuravlev, A.Y.  
“The role of transvaginal ultrasound as a control method for conservative correction of a short cervix with a cervical pessary.” *Reproductive health. Eastern Europe* 7.2 (2017): 195–204.
- Каплан, Ю.Д.  
Сравнительный анализ методов диагностики состояния шейки матки во время беременности / Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1 (51). – С. 6–13. Kaplan, Y.D., Zakharenkova, T.N.  
“Comparative analysis of methods for diagnosing the state of the cervix during pregnancy.” *Problems of health and ecology* 1.51 (2017): 6–13.
- Лук'янчук, В.Д.  
Дослідження in vitro розчинності препарату в твердій дозовій лікарській формі для інтравагінального введення / В.Д. Лук'янчук, О.В. Кузнецова // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1 (97). – С. 2–5. Lukyanchuk, V.D., Kuznetsova, O.V.  
“In vitro study of drug solubility in solid dosage form for intravaginal administration.” *Medical aspects of a woman's health* 1.97 (2016): 2–5.
- Опрышко, В.И.  
Иновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов / В.И. Опрышко, Д.С. Носивец // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – № 5 (102). – С. 55–61. Opryshko, V.I., Nosivets, D.S.  
“Innovations and trends in the clinical pharmacology of vaginal forms of gestagens.” *Medical aspects of women's health* 5.102 (2016): 55–61.
- Опрышко, В.И.  
Сублингвальная форма прогестерона: необходимость в инновациях или вызовы современной медицины / В.И. Опрышко, Д.С. Носивец // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 37–42. Opryshko, V.I., Nosivets, D.S.  
“Sublingual form of progesterone: the need for innovation or the challenges of modern medicine.” *Women's health* 10.106 (2015): 37–42.
- Сафонова, И.Н.  
Беременность высокого риска: эхографические мониторинги / И.Н. Сафонова. – Киев: Медицина Украины, 2019. – 246 с. Safonova, I.N.  
“High-risk pregnancy: sonographic monitoring.” *Kyiv: Medicine of Ukraine* (2019). 246 p. ISBN 978-617-7769-01-8.
- Хомяк, Н.В.  
Клинико-фармакологические особенности лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющиеся во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 2 (88). – С. 28–35. Khomyak, N.V., Mamchur, V.Y., Khomyak, E.V.  
“Clinical and pharmacological features of dosage forms of micronized progesterone used during pregnancy.” *Medical aspects of women's health* 2.88 (2015): 28–35.
- Тетрашвили, Н.К., Агаджанова, А.А., Милушева, А.К.  
Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии // Медицинский совет. – 2015. – Вып. XX. – С. 50–53. Tetrashevili, N.K., Agadzhanova, A.A., Milusheva, A.K.  
“Cervical incompetence with fetal bladder prolapse: new therapeutic options.” *Medical Council XX* (2015): 50–3.
- Цвігун, М.В.  
Невиношування вагітності – один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку / М.В. Цвігун // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 44–46. Zvigun, M.V.  
“Failure to bear a pregnancy is one of the consequences of surgical interventions on the cervix in women of reproductive age.” *Women's health* 8.94 (2014): 44–6.
- Шамина, И.В.  
Профилактика преждевременных родов у беременных высокого риска путем применения акушерского пессария доктора Арабин / И.В. Шамина, Ю.И. Тирская, О.В. Лазарева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С. 59–65. Shamina, I.V., Tirkaya, Y.I., Lazareva, O.V., et al.  
“Prevention of preterm birth in high-risk pregnant women by using Dr. Arabin obstetric pessary.” *Siberian Medical Review* 1 (2018): 59–65.
- Щербина, М.О.  
Новые способы оптимизации ведения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / М.О. Щербина, Муавия Салем Насер Альмардат // Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев: Полиграф Плюс, 2014. – С. 315–317. Shcherbina, M.O., Muawiya Salem Nasser Almaradat.  
“New ways to optimize the management of women with ischemic-cervical insufficiency.” *Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. Kyiv: Polygraph Plus* (2014): 315–7.
- Шурпяк, С.А.  
Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы / С.А. Шурпяк // Здоровье женщины. – 2013. – № 10 (86). – С. 2–7. Shurpyak, S.A.  
“Modern forms of natural progesterone with different routes of administration in the treatment of threatened abortions and prevention of preterm birth. Literature review.” *Women's health* 10.86 (2013): 2–7.
- Abdel-Aleem, H., Shaaban, O.M., Abdel-Aleem, M.A.  
“Cervical pessary for preventing preterm birth.” *Cochrane Database Syst Rev* 31.5 (2013): CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub3
- Alfirevic, Z., Stampalija, T., Medley, N.  
“Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy.” *Cochrane Database Syst Rev* 2017.6 (2017): CD008991. DOI: 10.1002/14651858.CD008991.pub3
- Allen, K.G., Harris, M.A.  
“The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition.” *Exp Biol Med (Maywood)* 226.6 (2001): 498–506. DOI: 10.1177/153537020122600602
- Arabin, B., Halbesma, J.R., Vork, F., et al.  
“Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix?” *Journal of Perinatal Medicine* 31.2 (2003): 122–33.
- Arabin, B., Alfirevic, Z.  
“Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 42 (2013): 390–9.
- Arabin, H.  
“Pessartherapie (therapy with pessaries).” *New York (NY): Thieme* (1991): 263–76.
- Barinov, S.V., Artymuk, N.V., Novikova, O.N., et al.  
“Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth.” *J Matern Fetal Neonatal Med* 34.13 (2021): 2071–9. DOI: 10.1080/14767058.2019.1656195
- Berghella, V., Seibel-Seamon, J.  
“Contemporary use of cervical cerclage.” *Clin Obstet Gynecol* 50.2 (2007): 468–77. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31804bddfd
- Boelig, R.C., Berghella, V.  
“Current options for mechanical prevention of preterm birth.” *Semin Perinatol* 41.8 (2017): 452–60.
- Bortoletto, T.G., Silva, T.V., Borovac-Pinheiro, A., et al.  
“Cervical length varies considering different populations and gestational outcomes: Results from a systematic review and meta-analysis.” *PLoS One* 16.2 (2021): e0245746. DOI: 10.1371/journal.pone.0245746
- Brown, R., Gagnon, R., Delisle, M.F.  
“No. 373–Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage.” *J Obstet Gynaecol Can* 41.2 (2019): 233–47. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.08.009
- Cannie, M., Dobrescu, O., Gucciardo, L., et al.  
“Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 42.4 (2013): 426–33. DOI: 10.1002/uoq.12507
- Carbone, B., Dallot, E., Haddad, B., et al.  
“Effects of progesterone on prostaglandin E(2)-induced changes in glycosaminoglycan synthesis by human cervical fibroblasts in culture.” *Mol Hum Reprod* 6.7 (2000): 661–4.
- Chan, Y.Y., Jayaprakasan, K., Tan, A., et al.  
“Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 38.4 (2011): 371–82. DOI: 10.1002/uoq.10056

33. Chawanpaiboon, S., Vogel, J.P., Moller, A.B., et al. "Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis." *Lancet Glob Health* 7.1 (2019): e37–e46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0
34. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. "Practice bulletin No. 130: prediction and prevention of preterm birth." *Obstet Gynecol* 120.4 (2012): 964–73.
35. Cross, R.G. "Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence." *Lancet* 274 (1959): 127. DOI: 10.1016/S0140-6736(59)92242-1
36. Cruz-Melguizo, S., San-Frutos, L., Martínez-Payo, C., et al. "Cervical pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 132.4 (2018): 907–15. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002884
37. Driggers, R. "Prevention of preterm birth – what works and what doesn't?" *Obstet Gynecol Int J* 2.5 (2015): 179–82. DOI: 10.15406/ogij.2015.02.00057
38. Dugoff, L., Berghella, V., Sehdev, H., et al. "Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial." *Ultrasound Obstet Gynecol* 51 (2018): 573–9. DOI: 10.1002/uog.18908
39. Eleje, G.U., Eke, A.C., Ikechebelu, J.I., et al. "Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies." *Cochrane Database Syst Rev* 9.9 (2020): CD012871. DOI: 10.1002/14651858.CD012871.pub2
40. Fox, N.S., Gupta, S., Lam-Rachlin, J., et al. "Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix." *Obstet Gynecol* 127 (2016): 625–30. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001300.0
41. Gernand, A.D., Schulze, K.J., Stewart, C.P., et al. "Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention." *Nat Rev Endocrinol* 12.5 (2016): 274–89. DOI: 10.1038/nrendo.2016.37
42. Gonzales, S.K., Adair, C.D., Torres, C., et al. "Robotic-Assisted Laparoscopic Abdominal Cerclage Placement During Pregnancy." *J Minim Invasive Gynecol* 25.5 (2018): 832–5.
43. Goya, M., Praticorona, L., Merced, C., et al. "Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial." *Lancet* 379.9828 (2012): 1800–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0
44. 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* 38.1 (2011): 18–31. DOI: 10.1002/uog.9017
45. House, M., Tadesse-Telila, S., Norwitz, E.R., et al. "Inhibitory effect of progesterone on cervical tissue formation in a three-dimensional culture system with human cervical fibroblasts." *Biol Reprod* 90.1 (2014): 18.
46. Hui, S.Y.A., Chor, C.M., Lau, T.K., et al. "Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial." *Am J Perinatol* 30.4 (2013): 283–8. DOI: 10.1055/s-0032-1322550
47. Iams, J.D., Goldenberg, R.L., Meis, P.J., et al. "The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network." *N Engl J Med* 334.9 (1999): 567–72.
48. Karbasian, N., Sheikh, M., Pirjani, R., et al. "Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial." *J Obstet Gynaecol Res* 42.12 (2016): 1673–9. DOI: 10.1111/jog.13138
49. Keelan, J.A., Newnham, J.P. "Recent advances in the prevention of preterm birth." *F1000Res* 1 (2017): 6. DOI: 10.12688/f1000research.11385.1
50. Koullali, B., van Kempen, L.E.M., van Zijl, M.D., et al. "A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth – PC study." *BMC Pregnancy Childbirth* 17.1 (2017): 215. DOI: 10.1186/s12884-017-1393-6
51. Landy, H.J., Laughon, S.K., Bailit, J.L., et al. "Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery." *Obstet Gynecol* 117.3 (2011): 627–35.
52. Liem, S.M.S., van Pampus, M.G., Mol, B.W.J., et al. "Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review." *Obstetrics and Gynecology International* 2013 (2013): 1–10. DOI: 10.1155/2013/576723
53. Maxson, W.S., Hargrove, J.T. "Bioavailability of oral micronized progesterone." *Fertil Steril* 44.5 (1985): 622–6.
54. Mahendroo, M. "Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model." *Reproduction* 143.4 (2012): 429–38.
55. Mahendroo, M.S., Porter, A., Russell, D.W., et al. "The partition defect in steroid Salpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening." *Mol Endocrinol* 13.6 (1999): 981–92.
56. McDonald, I.A. "Suture of the cervix for inevitable miscarriage. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth." 64.3 (1957): 346–50.
57. Medley, N., Poljak, B., Mammarella, S., Alfvic, Z. "Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review." *BJOG* 125.11 (2018): 1361–9. DOI: 10.1111/1471-0528.15173
58. Mönckeberg, M., Valdés, R., Kusanovic, J.P., et al. "Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis." *J Perinat Med* 47.5 (2019): 500–9.
59. Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C., et al. "Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* 214.1 (2016): 3. e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.051
60. Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C., et al. "A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth." *N Engl J Med* 374.11 (2016): 1044–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1511014
61. Nold, C., Maubert, M., Anton, L., et al. "Prevention of preterm birth by gestational agents: what are the molecular mechanisms?" *Am J Obstet Gynecol* 208.3 (2013): 223.e1–7.
62. Norman, T.R., Morse, C.A., Dennerstein, L. "Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone." *Fertil Steril* 56.6 (1991): 1034–9. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)54713-x
63. Olsen, S.F., Østerdal, M.L., Salvig, J.D., et al. "Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil." *Eur J Clin Nutr* 61.8 (2007): 976–85. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602609
64. Pacagnella, R.C., Mol, B.W., Borovac-Pinheiro, A., et al. "A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial)." *BMC Pregnancy Childbirth* 19.1 (2019): 442. DOI: 10.1186/s12884-019-2513-2
65. Pacagnella, R.C., Silva, T.V., Cecatti, J.G., et al. "Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth in Women with Short Cervixes: A Randomized Controlled Trial." *Obstet Gynecol.* 139.1 (2022): 41–51. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004634
66. Pérez-López, F.R., Chedraui, P., Pérez-Roncero, G.R., et al. "Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials." *Arch Gynecol Obstet* 299.5 (2019): 1215–31. DOI: 10.1007/s00404-019-05096-x
67. Rådestad, A., Christensen, N.J., Strömberg, L. "Induced cervical ripening with Mifepristone in first trimester abortion. A double-blind randomized biomechanical study." *Contraception* 38.3 (1988): 301–12.
68. Resnik, R., Lockwood, C., Moore, T., et al. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 8th Edition. Elsevier (2018). 1408 p.
69. Rios, J.D., Shah, P.S., Beltempo, M., et al. "Costs of Neonatal Intensive Care for Canadian Infants with Preterm Birth." *J Pediatr* 229 (2021): 161–167.e12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.045
70. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., et al. "Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data." *Am J Obstet Gynecol* 218.2 (2018): 161–80. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.576
71. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data." *Am J Obstet Gynecol* 206.2 (2012): 124.e121–119. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
72. Saccone, G., Berghella, V. "Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis." *Obstet Gynecol* 125.3 (2015): 663–72. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000668
73. Saccone, G., Berghella, V. "Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials." *Am J Obstet Gynecol* 213.2 (2015): 135–40. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.013
74. Saccone, G., Maruotti, G.M., Giudicepietro, A., et al. "Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial." *JAMA* 318.23 (2017): 2317–24. DOI: 10.1001/jama.2017.18956
75. Shirodkar, V.N. "A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy." *Antiseptic* 52 (1955): 299–300.
76. Society for Maternal and Fetal Medicine. *SMFM Preterm Birth Toolkit*. Available from: [https://www.smfm.org/publications/231-smfm-preterm-birth-toolkit], last accessed on December 31, 2017.
77. Stadnick, N.A., Sadler, E., Sandall, J., et al. "Comparative case studies in integrated care implementation from across the globe: a quest for action." *BMC Health Serv Res* 19.1 (2019): 899. DOI: 10.1186/s12913-019-4661-5
78. Stricker, N., Timmesfeld, N., Kyvernitakis, I., et al. "Vaginal progesterone combined with cervical pessary: a chance for pregnancies at risk for preterm birth?" *Am J Obstet Gynecol* 214 (2016): 739. e1–739.e10.
79. Suhag, A., Berghella, V. "Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol.*" 57.3 (2014): 557–67. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000044
80. Thakur, M., Mahajan, K. "Cervical Incompetence. StatPearls [Internet]." *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* (2019), Dec 9.
81. Tyan, P., Mourad, J., Wright, B., et al. "Robot-assisted transabdominal cerclage for the prevention of preterm birth: A multicenter experience." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 232 (2019): 70–4.
82. Vink, J., Myers, K. "Cervical alterations in pregnancy." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 52 (2018): 88–102. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007
83. Vousden, N., Hezelgrave, N., Carter, J., et al. "Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy?" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 188 (2015): 129–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.007
84. Wang, H.L., Yang, Z., Shen, Y., et al. "Clinical outcome of therapeutic cervical cerclage in short cervix syndrome." *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 53.1 (2018): 43–6.

85. Wei, M., Jin, X., Li, T.C., et al.

"A comparison of pregnancy outcome of modified transvaginal cervicoisthmic cerclage performed prior to and during pregnancy." *Arch Gynecol Obstet* 297.3 (2018): 645–52.

86. Wing, D.A., Fassett, M.J., Mishell, D.R.

"Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 96.4 (2000): 543–8.

87. Word, R.A., Li, X.H., Hnat, M., Carrick, K.

"Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts." *Semin Reprod Med* 25.1 (2007): 69–79.

88. Zheng, L., Dong, J., Dai, Y., et al.

"Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis." *J Matern Fetal Neonatal Med* 32.10 (2019): 1654–63.

DOI: 10.1080/14767058.2017.1414795

89. Zimerman, A.L., Neeman, O., Wiener, Y., et al.

"First year experience using arabin cervical pessary with intravaginal micronized progesterone for the prevention of preterm birth in patients with mid-trimester short cervix." *Harefuah* 153.2 (2014): 79–82. □

## КОМБІНОВАНА МЕТОДИКА КОРЕКЦІЇ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ВИКОРИСТАННЯ ПЕРФОРОВАНОГО АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЮ ДОКТОРА АРАБІН ТА РІЗНИХ ФОРМ ТАБЛЕТОВАНОГО МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

**О.М. Носенко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського НМУ, м. Одеса

**Ф.О. Ханча**, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького НМУ, м. Кривиницький

**Г.В. Рутинська**, к. мед. н., лікар-сонолог, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED», м. Одеса

**Мета дослідження:** порівняльне оцінювання ефективності комбінованої методики корекції істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) із застосуванням перфорованого силіконового акушерського песарію доктора Арабін і різних форм таблетованого мікронізованого прогестерону — вагінальної та сублінгвальної.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 215 вагітних із ІЦН. До основної групи ввійшли 129 вагітних з ІЦН, у яких лікувально-профілактичні заходи включали комбінацію накладання акушерського перфорованого песарію доктора Арабін та приймання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону по 100 мг тричі на день до 36 тижнів вагітності. До групи порівняння ввійшли 86 вагітних, які отримували лікування ІЦН акушерським перфорованим песарієм доктора Арабін та вагінальними таблетками мікронізованого прогестерону по 200 мг двічі на день до 36 тижнів вагітності. Усі жінки впродовж гестаційного періоду також отримували вітамінно-мінеральні комплекси для вагітних, ω3-поліненасичені жирні кислоти та препарати магнію.

Оцінено перебіг вагітності, акушерські й перинатальні наслідки.

**Результати.** Застосування комбінованих методів корекції ІЦН призвело до аналогічних результатів вагітності та пологів: не спостерігалось статистично значущої різниці між основною групою та групою порівняння за частотою передчасного розриву плодових оболонок (4,65 проти 6,98%,  $\chi^2 = 0,53$ ,  $p = 0,47$ ), пологів до 32 тижнів (1,55 проти 4,65%,  $\chi^2 = 1,83$ ,  $p = 0,18$ ) та пологів на 33–36 тижнях (4,65 проти 6,98%,  $\chi^2 = 0,53$ ,  $p = 0,47$ ), термінових пологів (93,80 проти 88,37%,  $\chi^2 = 1,98$ ,  $p = 0,16$ ), оперативного розродження шляхом кесаревого розтину (13,95 проти 16,28%,  $\chi^2 = 0,22$ ,  $p = 0,64$ ), кровотечі в післяпологовому періоді (2,33 проти 6,98%,  $\chi^2 = 2,78$ ,  $p = 0,10$ ), неонатальної захворюваності (4,65 проти 10,47%,  $\chi^2 = 2,69$ ,  $p = 0,10$ ), народження дитини з масою менше за 1500 г (1,55 проти 5,81%,  $\chi^2 = 2,98$ ,  $p = 0,08$ ), середньою масою новонароджених ( $3420,24 \pm 48,98$  проти  $3360,23 \pm 66,38$  г,  $p = 0,47$ ). При порівнянні комплаєнтності лікувально-профілактичних заходів встановлено, що породіллі оцінили їх у групі акушерського песарію + сублінгвального прогестерону у  $9,19 \pm 0,11$  бала, у групі акушерського песарію + вагінального прогестерону — у  $7,83 \pm 0,17$  бала ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Комбіновані методики корекції ІЦН з використанням вагінального перфорованого акушерського песарію доктора Арабін у поєднанні з мікронізованим таблетованим прогестероном є ефективними й безпечними при використанні як вагінальної, так і сублінгвальної форми прогестерону, але більш оптимальною, зручною та комплаєнтною є методика застосування песарію та сублінгвального прогестерону. Обидві методики можуть широко використовуватися у клінічній практиці.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, комбінована методика корекції, акушерський перфорований песарій доктора Арабін, вагінальні таблетки мікронізованого прогестерону, сублінгвальні таблетки мікронізованого прогестерону.

## COMBINED METHOD OF THE CERVICAL INSUFFICIENCY CORRECTION: DR. ARABIN VAGINAL PERFORATED OBSTETRIC PESSARY AND VARIOUS FORMS OF TABLETED MICRONIZED PROGESTERONE

**O.M. Nosenko**, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa

**F.O. Khancha**, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi

**H.V. Rutynska**, PhD, sonologist, LLC "Profile hospital AIRMED", Odesa

**Objectives:** a comparative assessment of the effectiveness of a combined therapeutic and prophylactic method for cervical insufficiency (CI) correcting by using Dr. Arabin vaginal perforated obstetric pessary and various forms of tableted micronized progesterone — vaginal and sublingual.

**Material and methods.** 215 pregnant women with CI were under observation. The main group included 129 pregnant women with CI, in whom therapeutic and preventive measures included a combination of obstetric perforated pessary by Dr. Arabin and sublingual form of micronized progesterone 100 mg three times a day up to 36 weeks of pregnancy. The comparison group included 86 pregnant women with CI treated with Dr. Arabin vaginal perforated obstetric pessary and micronized progesterone vaginal tablets 200 mg twice daily up to 36 weeks' gestation. All women during the gestational period also received vitamin-mineral complexes for pregnant women, ω3-polyunsaturated fatty acids and magnesium preparations.

Course of pregnancy, obstetric and perinatal consequences were assessed.

**Results.** The study of combined methods in the CI correction led to similar results in pregnancy outcomes and childbirth: there was no statistically significant difference between the main group and comparison group in the frequency of premature rupture of membranes ( $\chi^2 = 6.65$  vs. 0.47), labor before 32 weeks (1.55 versus 4.65%,  $\chi^2 = 1.83$ ,  $p = 0.18$ ) labor in 33–36 weeks (4.65 versus 6.98%,  $\chi^2 = 0.53$ ,  $p = 0.47$ ), emergency labor (93.80 versus 88.37%,  $\chi^2 = 1.98$ ,  $p = 0.16$ ), operative delivery by cesarean section (13.95 vs. 2.33% versus 6.98%,  $\chi^2 = 2.78$ ,  $p = 0.10$ ), bleeding in the postpartum period (2.33 vs. 6.98%,  $\chi^2 = 2.78$ ,  $p = 0.10$ ), neonatal morbidity (4.65 versus 10.47%,  $\chi^2 = 2.69$ ,  $p = 0.10$ ), low birth weight — less than 1,500 g (1.55 vs. 5.81%,  $\chi^2 = 2.98$ ,  $p = 0.08$ ), middleweight babies ( $3,420.24 \pm 48.98$  vs.  $3,360.23 \pm 66.38$  g,  $p = 0.47$ ). Comparing the compliance of treatment and preventive measures was established that women in labor in the obstetric pessary + sublingual progesterone group rated them at  $9.19 \pm 0.11$  points, in the obstetric pessary + vaginal progesterone group — at  $7.83 \pm 0.01$  points).

**Conclusions.** Combined methods of CI correction using Dr. Arabin vaginal perforated obstetric pessary in combination with tableted micronized progesterone are effective and safe when using both vaginal and sublingual forms of progesterone. But the method of using a pessary and sublingual progesterone is more optimal, convenient and compliant. Both techniques can be widely used in clinical practice.

**Keywords:** cervical insufficiency, combined technique of correction, Dr. Arabin obstetric perforated pessary, vaginal tablets of micronized progesterone, sublingual tablets of micronized progesterone.