

Коротка шийка матки – предиктор передчасних пологів

Л.М. Маланчук, І.М. Маланчин, С.Л. Маланчук, З.М. Кучма

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Стаття присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства – невиношуванню вагітності. Представлені матеріали багаточетного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого (S.S. Hassan, R. Romero et al., 2011) та проспективного плацебо-контрольованого досліджень (Fonseca et al., 2007) показали, що інтравагінальне застосування натурального прогестерону в групі ризику позитивно впливає на процес виношування вагітності. Синдром безсимптомної короткої шийки матки є одним із проявів дефіциту прогестерону і асоціюється з високим ризиком передчасного переривання вагітності (рівень доказовості – А). Своєчасне виявлення УЗ-ознак короткої шийки матки і паралельне профілактичне призначення прогестерону дозволяють попередити передчасні пологи та перинатальні ускладнення/смертність серед недоношених новонароджених.

Ключові слова: передчасні пологи, коротка шийка матки, натуральний прогестерон, перинатальна патологія.

Зниження репродуктивного потенціалу негативно впливає на демографічну ситуацію в Україні. Реалізація державних програм в напрямку збереження здоров'я матері та дитини дала позитивні результати, проте проблема репродуктивних втрат залишається актуальною. Щороку в Україні результатом невиношування є 35–40 тис. ненароджених бажаних дітей.

Згідно зі статистикою 66% випадків малюкової смертності зумовлені перинатальними проблемами. Передчасні пологи як складова невиношування вагітності є основною причиною неонатальної смертності та захворюваності. Слід зауважити, що ця патологія є актуальною для охорони здоров'я не тільки країн, що розвиваються, але й розвинених. Профілактика передчасних пологів була і залишається найбільш оптимальною та ефективним підходом в сучасній перинатальній медицині.

Оскільки попередження передчасного переривання вагітності є одним з головних завдань акушера-гінеколога, шляхи вирішення цієї проблеми слід шукати в площині системи оцінювання динамічного перинатального ризику. У свою чергу, ймовірність серйозних ускладнень, що потенційно зумовлюють несприятливий результат вагітності, може бути наслідком материнських, плодових чи поєднаних факторів.

Якщо втрата вагітності відбувається в передімплантаційний та ранній імплантаційний періоди, з великою часткою вірогідності можна стверджувати про генетичні uszkodження і розглядати їх як елемент природного добору. Саме такий варіант на ранніх етапах гестації спостерігається у 50–80% жінок з синдромом втрати плода. Проте частка генетичного фактора невиношування суттєво зменшується із прогресуванням вагітності. Так, у 6–8 тиж аномальний каріотип мають до 80% абортусів, в 11–16 тиж – до 25%, а починаючи з 17 тиж – лише 2–5%.

Численні наукові дослідження, які були присвячені вивченню, прогнозуванню та попередженню перинатальних втрат, на превеликий жаль, не змогли визначити універсальний скринінговий метод. Скоріш за все, це пояснюється наявністю різноманітних достовірних медичних факторів невиношування в різні терміни гестації, паритетом, вагітністю одним плодом чи більше та ін.

Серед медичних причин невиношування (генетичних, інфекційно-запальних, анатомічних, імунологічних, тромбофі-

лічних та інших) гормональний фактор, зокрема дефіцит прогестерону, може ініціювати переривання вагітності, як в першій, так і в другій її половині. За даними різних авторів, невиношування на фоні прогестеронової недостатності складає 12–30% випадків. Діагностика цієї патології можлива ще на прегравідарному етапі. Групу ризику складають жінки із звичним невиношуванням, лікованим ендокринним безпліддям, порушенням менструальної функції на фоні недостатності лютеїнової фази, соматичною патологією (цукровим діабетом, патологією щитоподібної залози).

У перші тижні вагітності дефіцит прогестерону пов'язаний з недостатністю жовтого тіла, функціонування якого контролюється хоріонічним гонадотропіном, який продукується трофобластом. Після завершення плацентогенезу (14–16 тиж) продукцію прогестерону бере на себе плацента.

Прогестерон, впливаючи на ядерні та мембранні рецептори, активує синтез прогестероніндукувального блокувального фактора (PIBF), який, в свою чергу, стимулює Th2-цитокіновий профіль. Цей імуномодулювальний ефект забезпечує збереження вагітності, яка для материнського організму є наполовину чужорідною, оскільки несе 50% генетичної інформації батька. Прогестерон вирішує не лише питання імунологічної толерантності, але й відіграє важливу роль в процесі встановлення матково-плацентарного кровотоку, забезпечує токолітичний ефект протягом усієї вагітності.

Для прогестерону характерні різноманітні нейропротективні ефекти. В умовах його дефіциту порушується функціонування синапсів клітин головного мозку та ремієлізація пошкоджених нейронів. Захисна дія прогестерону також виявляється при різних uszkodженнях головного мозку: травми голови, інсульті та інших захворюваннях.

Дослідження останніх років підтвердили, що саме прогестеронова недостатність в більшості випадків є предиктором виникнення передчасних пологів та структурних змін шийки матки.

Таким чином, прогестерон є основним гормоном вагітності і його дефіцит може призвести до негативних репродуктивних наслідків. Тому цілком логічним є введення екзогенного прогестерону для корекції гормональної недостатності.

Препарати прогестерону поділяють на дві групи: мікронізований прогестерон (структура ідентична до прогестерону жовтого тіла) та синтетичні аналоги (похідні дидрогестерону). Лише натуральний прогестерон адекватно сприймається клітинною сигнальною системою організму жінки. Його унікальна просторова конфігурація забезпечує не лише активацію системи гормон–рецептор, але й адекватний геномний ефект, і як результат – фізіологічний розвиток вагітності.

На сьогоднішній день можна виділити основні групи пацієнок, яким, безумовно, показано призначення прогестерону. Це вагітні з передчасними пологами в анамнезі, з багатоплідною вагітністю, вагітністю внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, зі звичним невиношуванням, оперованою та короткою шийкою матки. Проводячи відбір пацієнтів для профілактичного призначення прогестерону, слід пам'ятати, що більшість роділей, які передчасно народжували, в анамнезі не мали цієї патології, і тим більше це стосується жінок, які ще не народжували. Тому при оцінці індивідуального ризику

невиношування після 22-го тижня вагітності поряд з материнськими факторами (вік, етнічні характеристики, паритет, хірургічне втручання на шийці матки, ПЦН та інше) слід у першу чергу враховувати довжину шийки матки як найбільш інформативний та достовірний предиктор передчасних пологів.

На сьогоднішній день визначення довжини шийки матки та рівня фетального фібронектину є «золотим стандартом» прогнозування передчасних пологів. Синдром безсимптомної короткої шийки матки (КШМ) є одним із проявів дефіциту прогестерону і асоціюється з високим ризиком передчасних пологів (рівень доказовості – А). Найбільш достовірним методом діагностики короткої шийки матки є ультразвукове дослідження трансвагінальним датчиком. Під час обстеження довжина шийки матки вимірюється від внутрішнього до зовнішнього вічка. У нормі ця відстань складає 35–45 мм. Довжина шийки матки менше 30 мм вважається короткою.

Чим більше вкорочена шийка, тим більший ризик передчасних пологів: при довжині 30 мм він складає близько 10%, при 20 мм і менше – можна третя вагітність передчасно переривається.

Введення вимірювання довжини цервікса в пренатальний ультразвуковий скринінг другої половини вагітності (18–22 тиж) дозволить своєчасно провести профілактику передчасних пологів.

Результати проспективного плацебо-контрольованого дослідження показали, що застосування натурального прогестерону (200 мг) інтравагінально з 24-го до 34-го тижня у групі вагітних з довжиною шийки матки ≤ 15 мм дозволило знизити частоту передчасних пологів на 44% у порівнянні з плацебо (Fonseca et al., 2007).

З метою профілактики передчасних пологів прогестерон можна призначати з 16-го тижня гестації і до терміну доношеної вагітності. Окрім того, мікронізований прогестерон рекомендується використовувати з метою гострого токолізу (Di Renzo et al., 2004).

Інше багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (S.S. Hassan, R. Romero et al., 2011) було проведене з метою визначення ефективності і безпеки вагінального прогестерону у вигляді гелю для зниження частоти передчасних пологів до 33-го тижня у жінок з безсимптомною короткою шийкою матки, виявленою під час ультразвукового скринінгу в II триместрі вагітності. Критерії включення були такі: одноплодова вагітність; термін гестації – 19–23 тиж + 6 днів; довжина шийки матки за даними трансвагінального УЗД від 10 до 20 мм; відсутність ознак загрози переривання вагітності. Термін гестації вираховували на основі даних жінки (перший день останніх місячних) та даних біометрії плода. Вагітні, які увійшли в дослідження, були ран-

Короткая шейка матки – предиктор преждевременных родов

Л.М. Маланчук, И.Н. Маланчин, С.Л. Маланчук, З.Н. Кучма

Статья посвящена актуальной проблеме современного акушерства – невынашиванию беременности. Представленные материалы многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого (S.S. Hassan, R. Romero et al., 2011) и проспективного плацебо-контролируемого исследования (Fonseca et al., 2007) показали, что интравагинальное применения натурального прогестерона в группе риска позитивно влияет на процесс вынашивания беременности. Синдром бессимптомной короткой шейки матки является одним из проявлений дефицита прогестерона и ассоциируется с высоким риском преждевременного прерывания беременности (уровень доказательности – А). Своевременное выявление УЗ-признаков короткой шейки матки и параллельное профилактическое назначение прогестерона позволит предупредить преждевременные роды и перинатальные осложнения / смертность среди недоношенных новорожденных. **Ключевые слова:** преждевременные роды, короткая шейка матки, натуральный прогестерон, перинатальная патология.

домізовані на вагінальне застосування прогестерону або плацебо (1:1).

За результатами цього дослідження, зниження частоти передчасних пологів до 33 тиж склало 45%. На 53% знизилася частота народження дітей з масою тіла < 1500 г. Значно покращилися неонатальні результати – зменшилася частота РДС та перинатальна захворюваність і смертність.

На сьогоднішній день лише для натурального прогестерону підтверджено профіль безпеки використання з метою збереження вагітності в програмі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та є рекомендації для його призначення у вагітних з короткою шийкою матки.

Ураховуючи міжнародний досвід та національні рекомендації, з метою попередження передчасних пологів у жінок з безсимптомною короткою шийкою матки можна призначати мікронізований прогестерон Лютеїна (вагінальну форму) в дозі 200 мг щоденно. Добову дозу можна розділити на два застосування по 100 мг у вигляді вагінальних таблеток Лютеїна або рекомендувати одноразове застосування 200 мг. Терапію треба розпочинати з ультразвукової діагностики короткої шийки матки (II триместр вагітності) і продовжувати до 36 тиж вагітності. У разі необхідності (появи ознак загрози передчасного переривання вагітності, попередження синдрому відміни та ін.) дозу вагінального прогестерону Лютеїна можна збільшувати чи зменшувати адекватно до клінічної ситуації. Це можливо завдяки наявності різних доз вагінальних таблеток Лютеїна: 50 мг, 100 мг, 200 мг.

За результатами запропонованої терапії у рандомізованих дослідженнях були такі висновки: профілактична терапія прогестероном у 14 вагітних з короткою шийкою матки попередить один випадок передчасних пологів; 22 пацієнткам слід призначити це лікування для попередження одного випадку РДС.

Економічна доцільність призначення прогестерону у вагітних групи ризику була визначена у дослідженні Armstrong et al. (2011): профілактичне призначення прогестерону 139 000 вагітним попередить 10 000 передчасних пологів у США протягом року, що дозволить заощадити 519 млн доларів загальних медичних витрат.

ВИСНОВКИ

Таким чином, універсальне оцінювання ризику передчасних пологів у жінок, які вперше завагітніли, та у тих, що мали в анамнезі передчасні пологи, повинно включати трансвагінальне УЗ-вимірювання довжини шийки матки в II триместрі вагітності. Діагностика короткої шийки матки передбачає профілактичне призначення прогестерону: добова доза мікронізованого прогестерону у вагінальній формі Лютеїна повинна складати не менше 200 мг. Курс лікування треба проводити до 34–36 тиж вагітності.

Short cervix – factor of preterm birth

L. Malanchuk, I. Malanchyn, S. Malanchuk, Z. Kuchma

This article is devoted to the actual problem of modern obstetrics – miscarriage. The materials multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled (S.S. Hassan, R. Romero et al., 2011) and prospective placebo-controlled trials (Fonseca et al., 2007) have shown that intravaginal use natural progesterone at risk group positively influences on the process of pregnancy. Syndrome asymptomatic short cervix is one of the manifestations of progesterone deficiency and associated with a high risk of miscarriage and premature birth (level of evidence – A). Timely detection of ultrasound signs of a short cervix and parallel prophylactic intravaginal administration of progesterone allow to prevent preterm birth and perinatal complications / mortality among preterm infants.

Key words: preterm labor, short cervix, natural progesterone, perinatal complications.

Сведения об авторах

Маланчук Лариса Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1, e-mail: akuw_ginek@tdmu.edu.ua.

Маланчин Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

Маланчук Сергей Любомирович – Кафедра фармакологии с клинической фармакологией ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

Кучма Зинаида Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / [Чайка В.К., Демина Т.Н. и др.] – Севастополь: Вебер, 2001. – 268 с.
2. Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л. Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты // Журн. акушер. и жен. болезней. – 2002. – Т. 11, вып. 2. – С. 28–32.
3. Половинка В.О. Фактори ризику розвитку невиношування вагітності / О.В. Половинка // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 6. – С. 80–82.
4. Потапов В.А., Давидова Ю.В. Контрольовані ризики і стратегія профілактики передчасної втрати вагітності // Журн. Репродуктивна Ендокринологія. – 2014. – № 4 (18). – С. 56–61.
5. Профилактика преждевременных родов / [S.S. Hassan, R. Romero et al.]. – Журн. Репродуктивна Ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 12–21.
6. How H.Y. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety / H.Y. How, B.M. Sibai // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2009. – № 5. – P. 55–64.
7. Kurjak A. Preterm birth – prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnik / A. Kurjak // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – V. 23, № 11. – P. 1286–1287.

Статья поступила в редакцию 04.02.2016