

Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів

В.І. Пирогова, І.В. Козловський, Н.С. Вереснюк, М.Й. Малачинська
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: порівняння ефективності застосування вагінальної та сублінгвальної форм мікронізованого прогестерону у терапії загрози переривання вагітності у I–II триместрах.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 58 вагітних, у яких під час обстеження виявлено ретрохоріальну гематому. Залежно від шляху введення мікронізованого прогестерону пацієнток було розподілено на дві групи. До першої групи увійшли 28 жінок, яким згідно з інструкцією призначали вагінальні таблетки Лютеїна. У другу групу увійшли 30 пацієнток, які застосовували Лютеїну сублінгвально.

Контроль за ефективністю лікування проводили за клініко-лабораторним перебігом захворювання на підставі динаміки змін скарг пацієнток, оцінювання даних УЗД у динаміці.

Результати. Результати дослідження засвідчили, що ефективність лікування при застосуванні сублінгвально або вагінально препарату Лютеїна суттєво не відрізнялась. Несприятливими чинниками для розвитку вагітності є центральні та великі ретрохоріальні гематоми.

Заключення. Лікування загрози переривання вагітності із застосуванням мікронізованого прогестерону Лютеїна дозволило зберегти вагітність у 79,3% пацієнток з ретрохоріальними гематомами.

Ключові слова: загроза абортів, ретрохоріальні гематоми, мікронізований прогестерон, лікування.

Проблема невиношування вагітності надзвичайно актуальна у медичному й соціальному аспектах. Її вирішення є досить складним завданням і вимагає залучення останніх досягнень медичної науки й практики. Незважаючи на численні дослідження етіології й патогенезу передчасного переривання вагітності, частота цієї патології залишається високою і коливається від 10% до 20–25% відносно загального числа ускладнень [1, 3, 4]. Згідно з узагальненими даними літератури, 15–20% клінічно діагностованих вагітностей закінчується спонтанним перериванням, при цьому на I триместр припадає до 78–80% випадків, а загрозою викидня ускладнюється перебіг вагітності майже у 40% жінок [2, 3]. Діагностика й лікування цієї патології складна, тому що в більшості випадків неможливо визначити фактори, які перешкоджають нормальному перебігу вагітності.

Протягом останніх років проводиться активне вивчення ефективності застосування прогестерону з метою зниження раних репродуктивних втрат у контексті доказової медицини (дослідження Kumar, 2014, PROMISE, 2015, та інші). У сучасній медицині застосовуються синтетичні прогестагени (прогестини) – сполуки, що відрізняються більшою чи меншою мірою за своєю хімічною формулою або структурою від натурального прогестерону.

Результати проведених досліджень не дали однозначної відповіді про найбільш ефективні шляхи введення прогестинів у терапії загрози переривання вагітності [2, 4, 5].

На сьогодні триває набір пацієнток в багатоцентрове (47 клінік Великої Британії) рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження PRISM (Progesterone In Spontaneous Miscarriage) із запланованою участю більш як 4000 пацієнток. Мета цього дослідження полягає у перевірці гіпотези: чи підвищує вагінальний прогестерон, призначений жінкам із загрозою переривання вагітності та тривалістю застосування до 16 тиж гестації, частоту народження живих дітей після 34 тиж вагітності. Результати дослідження очікуються у 2018 році.

Мета дослідження: порівняння ефективності застосування вагінальної та сублінгвальної форм мікронізованого прогестерону у терапії загрози переривання вагітності у I–II триместрах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 58 вагітних, у яких під час обстеження виявлено ретрохоріальну гематому. У дослідження включали жінок з відсутнім обтяженням гінекологічним та соматичним анамнезом. Більшість жінок (48 пацієнток – 82,8%) завагітніли протягом 1–3 міс відкритого статевого життя, решта 17,2% – протягом 4–5 міс. Усі пацієнтки встановлювали факт вагітності шляхом проведення тесту на вагітність, 12 пацієнткам додатково провели визначення концентрації хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у крові. Жодній пацієнтці до моменту включення у дослідження не проводили УЗД з метою діагностики вагітності.

Термін вагітності при встановленні діагнозу загрози переривання становив від 8 до 13 тиж.

Усім пацієнткам у терміні 11–13 тиж проводили скринінг I триместра, а саме: вимірювання товщини комірцевого простору ембріона за допомогою УЗД та виконання «подвійного тесту» (аналіз крові на ХГЛ і PAPP-A).

Середній вік пацієнток становив $25,7 \pm 4,2$ року.

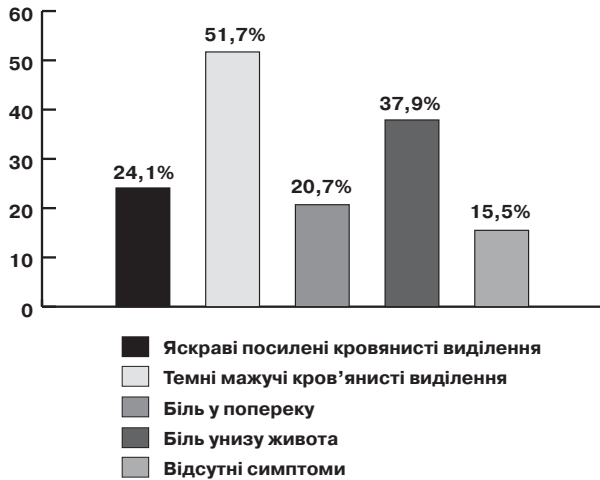
Вік чоловіків пацієнток був у межах 21–32 років, середній вік чоловіків становив $26,4 \pm 5,6$ року.

Усім пацієнткам проводили наступні обстеження. Огляд у дзеркалах – оцінювали стан зовнішнього вічка та характер кров'янистих виділень за їхньої наявності. Під час бімануального піхвового обстеження визначали тонус матки та відповідність її розмірів терміну вагітності.

УЗД у разі загрози викидня є одним з основних та важливих методів діагностики. Під час проведення УЗД основною ознакою загрози переривання вагітності є наявність ділянок відшарування хоріона чи плаценти [6, 7]. Локальне потовщення міометрія у формі валика, який випинає у порожнину матки, та деформація контурів плідного яйця, його вдвнення через гіпертонус матки за відсутності клінічних проявів не мають самостійного діагностичного значення. Також важливо оцінити життєздатність плода (серцебиття, рухову активність).

Термін вагітності в обстежених жінок, n (%)

Група дослідження	Термін вагітності (тиж)				
	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13
Перша, n=28	6 (21,4)	7 (25,0)	8 (28,6)	4 (14,3)	3 (10,7)
Друга, n=30	3 (10,0)	7 (23,3)	12 (40,0)	6 (20,0)	2 (6,7)



Клінічні прояви ретрохоріальної гематоми в обстежених жінок

Обстежені жінки за віком, даними загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу були зіставні. Порівняння проводили, керуючись принципами відбору пацієнток з однаковими нозологіями та соматичним фоном.

У комплексі терапії загрози переривання вагітності застосовували транексамову кислоту та мікронізований прогестерон (Лютеїна).

Усім пацієнткам перорально призначали транексамову кислоту: перші 3 дні жінки отримували по 250 мг кожні 8 год (добова доза – 1 г), у наступні 5 днів – по 250 мг кожні 12 год (добова доза – 0,5 г).

Лютеїна – гормональний препарат, який містить екзогенний аналог гормону жовтого тіла – прогестерон. Фармакокінетика і фармакодинаміка прогестерону залежать від способу введення препарату. При вагінальному введенні досягається стабільна концентрація у плазмі і тканинах – так званий ефект першого проходження через матку, ризик розвитку системних ефектів при даному шляху введення мінімальний. Сублінгвальний спосіб введення дає можливість досягнути найшвидшого ефекту. Оскільки при цьому шляху введення не відбувається первинного метаболізму гормону в печінці, а отже – не втрачається його концентрація, досягається найменш тривалий період напіввиведення.

Одним з показань до застосування препарату є терапія загрози викидня та звичного невиношування. Згідно з інструкцією вагінальні таблетки Лютеїна призначають у разовій дозі 50–150 мг двічі на добу; сублінгвальні застосовують по 100–150 мг 3–4 рази на добу.

Залежно від шляху введення мікронізованого прогестерону (вагітні самі обирали зручніший для них метод застосування) пацієнток було розподілено на дві групи.

До першої групи увійшли 28 жінок, яким згідно з інструкцією призначали вагінальні таблетки Лютеїна по 100 мг кожні 8 год (добова доза – 300 мг мікронізованого прогестерону).

У другу групу увійшли 30 пацієнток, які застосовували Лютеїну сублінгвально по 2 таблетки (100 мг) кожні 8 год (добова доза – 300 мг).

Тривалість застосування Лютеїни визначали індивідуально залежно від ефективності лікування (зміна кількості та характеру кров'янистих виділень, інтенсивності болю унизу живота та у попереку, зменшення або зникнення ретрохоріальних гематом). У разі позитивної динаміки лікування пацієнток переводили на підтримувальну дозу, яка становила 200 мг/добу мікронізованого прогестерону сублінгвально або вагінально (залежно від групи дослідження).

Пацієнтки були під динамічним спостереженням до 16–18 тиж вагітності. Виключення становили пацієнтки, у яких вагітність перервалася під час лікування.

Контроль за ефективністю лікування проводили за клініко-лабораторним перебігом захворювання на підставі динаміки змін скарг пацієнток, оцінювання даних УЗД у динаміці (сонографію проводили щотижнево).

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» та «Excel 5.0». Відмінності вважали вірогідними при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнток з ретрохоріальною гематомою фіксували наступні скарги (малюнок): яскраві кров'яністі виділення (14 жінок), темні мажучі кров'яністі виділення (30 жінок), ниючий біль унизу живота (22 жінки) та у попереку (12 жінок).

Клінічним проявом загрози аборт у 3 пацієнток був біль у попереку, у 4 вагітних – кров'яністі виділення з піхви.

У 42 (72,4%) пацієнток відзначали наявність двох та більше скарг. Найчастіше поєднувались наступні симптоми: ниючий біль унизу живота та темні мажучі кров'яністі виділення з піхви – 29,3%; ниючий біль унизу живота, у попереку та яскраві кров'яністі виділення – 20,7%.

Відсутність скарг за наявності ретрохоріальної гематоми зафіксовано у 9 (15,5%) вагітних.

Термін від моменту появи скарг до звернення до лікаря та встановлення діагнозу загрози переривання вагітності становив 5±3 доби (довший – у жінок з болем, менший – з кров'янистими виділеннями).

Згідно з даними літератури, серед усіх переривань вагітності у 84% жінок аборт відбувається до 11-го тижня, у 13% – у терміні 12–20 тиж. Термін до 11 тиж вагітності діагностований у 75% пацієнток у першій групі та у 73,3% – у другій.

Терміни вагітності обстежених жінок наведені у табл. 1. Під час проведення УЗД ретрохоріальні гематоми оцінювали за двома критеріями: локалізація і розмір гематоми (табл. 2):

Таблиця 2

Ретрохоріальні гематоми в обстежених жінок, n (%)

Ретрохоріальні гематоми	Перша група, n=28	Друга група, n=30
Великі супрацервікальні	7 (25,0)	9 (30,0)
Малі супрацервікальні	12 (42,9)	10 (33,3)
Великі центральні	3 (10,7)	3 (10,0)
Малі центральні	6 (21,4)	8 (26,7)

Динаміка лікування жінок із загрозою переривання вагітності, дні

Показник	Перша група, n=28	Друга група, n=30
Зменшення болю	2±1	2±1
Зникнення болю	8±3	7±4
Зменшення кров'янистих виділень	3±2	4±2
Відсутність кров'янистих виділень	9±4	11±2
Зменшення ретрохоріальних гематом	5±2	6±2
Розсмоктування ретрохоріальних гематом	24±7	23±8
Мимовільний викидень/завмирання вагітності	3±2	4±2

Локалізація гематоми є більш інформативною ознакою щодо прогнозу наслідків вагітності, ніж її розмір; кращим прогноз є при супрацервікальних гематомах, оскільки у зв'язку з можливим дренажем вмісту гематом через канал шийки матки не відбувається механічної компресії хоріона, не порушуються формування плаценти і плацентарний кровообіг.

До найбільш несприятливих щодо наслідків вагітності належать центральні (корпоральні) ретрохоріальні гематоми, які призводять до відшарування частини хоріона від децидуальної оболонки.

Розміри ретрохоріальних гематом порівняно з розмірами плідного яйця: малі – <50%, великі – >50% розміру плідного яйця.

Отже, кількість вагітних з несприятливими щодо наслідків вагітності гематомами (великі центральні та супрацервікальні) у першій групі становила 35,7%, у другій – 40,7%. Було відзначено, що у 18,2% цих вагітних скарги під час госпіталізації у стаціонар були відсутні.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за зменшенням/зникненням больового синдрому та кров'янистих виділень; за зменшенням/розсмоктуванням ретрохоріальних гематом, прогресуванням вагітності (табл. 3).

Незважаючи на проведене лікування, у 12 (20,7%) жінок відбулось переривання вагітності (9 пацієнок – мимовільний викидень, 3 жінки – завмирання вагітності). Термін лікування даних пацієнок становив від 1 до 6 діб, переривання вагітності у 75% жінок відбулося протягом 3 діб від початку терапії; у 83,3% жінок діагностовані несприятливі щодо наслідків вагітності ретрохоріальні гематоми, у 75% пацієнок переривання відбулось у терміні 8–10 тиж вагітності.

Ефективність применення різних форм мікронізованого прогестерона при ліценні угрозы аборта

В.И. Пирогова, И.В. Козловский, Н.С. Вереснюк, М.И. Малачинская

Цель исследования: сравнение эффективности применения вагинальной и сублингвальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности в I–II триместрах.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 58 беременных, у которых при обследовании выявлено ретрохориальную гематому. В зависимости от пути введения микронизированного прогестерона пациенток разделили на две группы. В первую группу вошли 28 женщин, которым согласно инструкции назначали

инструментальную ревизию полости матки с удалением плодного яйца/залишков плодного яйца проведено 8 пациенткам. Усім жінкам з перерваною вагітністю призначено курс антибактеріальної терапії з метою профілактики хронічного ендометриту.

Позитивний ефект від проведеного лікування (зникнення явищ загрози, прогресування вагітності) спостерігався у 79,3% пацієнок.

Повне зникнення симптомів загрози переривання вагітності зафіксовано у 82,1% жінок першої групи та у 76,7% жінок другої групи. Під час динамічного спостереження встановлено, що швидше зникають больовий синдром та кров'яністі виділення з піхви; найдовше візуалізувались центральні ретрохоріальні гематоми незалежно від їхніх розмірів.

Відмінностей у динаміці лікування залежно від шляху застосування прогестину не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. Ефективність лікування при застосуванні сублінгвально або вагінально препарату Лютеїна суттєво не відрізнялась.
2. Лікування загрози переривання вагітності із застосуванням мікронізованого прогестерону Лютеїна дозволило зберегти вагітність у 79,3% пацієнок з ретрохоріальними гематомами.
3. Несприятливими чинниками для розвитку вагітності є центральні та великі ретрохоріальні гематоми. Своєчасне призначення зберігальної терапії не завжди можливе (безсимптомний перебіг ретрохоріальних гематом становив у нашому дослідженні 15% випадків).

вагинальные таблетки Лютеина. Во вторую группу вошли 30 пациенток, принимавших Лютеину сублингвально.

Контроль за эффективностью лечения оценивали по клинико-лабораторному течению заболевания на основе динамики изменений жалоб пациенток, оценки данных УЗИ в динамике.

Результаты. Результаты исследования показали, что эффективность лечения при применении сублингвально или вагинально препарата Лютеина существенно не отличалась. Неблагоприятными факторами для развития беременности являются центральные и крупные ретрохориальные гематомы.

Заключение. Лечение угрозы прерывания беременности с применением микронизированного прогестерона Лютеина позволило сохранить беременность у 79,3% пациенток с ретрохориальными гематомами.

Ключевые слова: угроза аборта, ретрохориальные гематомы, микронизированный прогестерон, лечение.

The effectiveness of different forms of micronized progesterone in the treatment of abortion
V. Pyrohova, I. Kozlovskyy, N. Veresnyuk, M. Malachynska

The research for the purpose of efficiency compared application of vaginal and sublingual form of micronized progesterone in the treatment of a threatened miscarriage of I and II trimesters of pregnancy. Under the supervision were 58 pregnant women who were found during the test retrohorial hematoma. Depending on the route of administration of micronized progesterone patients were divided into 2 groups. The first group included 28 women who were prescribed according to the instructions vaginal tablets Luteina.

The second group consisted of 30 patients who used sublingually Luteina.

Monitoring the effectiveness of treatment carried out by clinical and laboratory course of the disease based on the dynamic changes of patients complaints, evaluations of ultrasound data in dynamics.

The results showed that the effectiveness of treatment when using sublingual or vaginal routes of administration Luteina did not differ significantly, the use of micronized progesterone possible to maintain pregnancy in 79.3% of patients with retrohorial hematomas.

Unfavorable factors for the development of pregnancy is central and retrohorial large hematoma.

Key words: *threatened miscarriage, retrohorial hematomas, micronized progesterone, treatment.*

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0002-1205-6365

Козловский Игорь Валерьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0003-1245-6091

Вереснюк Наталья Сергеевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0001-5233-7105

Малачинская Мария Иосифовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого; Львовский региональный центр репродуктивного здоровья, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0003-2895-3666

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 144 с.
2. Веропотвелян Н.П. К вопросу об эффективности применения прогестеронов при повторных ранних репродуктивных потерях / Н.П. Веропотвелян // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5 (31). – С. 22–27.
3. Berghella V. Early pregnancy loss: Obstetric evidence based guidelines. 2nd edition. New York. CRC. – 2012. – P. 142–149.
4. Schindler A.E. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens / Schindler A.E., et al. // Gynecol Endocrinol. – 2015. – № 31. – P. 447–449.
5. Coomarasamy A. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / Coomarasamy A., et al. // N Engl J Med. – 2015. – № 373. – P. 2141–2148.
6. Johns J. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound / Johns J., Hyett J., Jauniaux E. // Obstet Gynecol. – 2003. – V. 102 (3). – P. 483–487.
7. Schauberger C.W. Ultrasound assessment of first-trimester bleeding / Schauberger C.W., Mathiason M.A., Rooney B.L. // Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 105 (2). – P. 333–338.

Статья поступила в редакцию 19.06.17