

А.О. Огородник, Л.П. Бутенко, А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова Ефективність застосування Утрожестану при вкороченні шийки матки

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.3(71):60-64; doi 10.15574/PP.2017.71.60

Мета — оцінити ефективність комбінованої профілактики передчасних пологів із призначенням мікронізованого прогестерону (утрожестан) і проведенням коригувальних процедур на шийку матки.

Пацієнти та методи. У дослідження включено 68 вагітних із групи високого ризику тромбоемболічних ускладнень. Дана когорта жінок мала ознаки вкорочення шийки матки (<25 мм) на УЗД із I триместру та була розділена на три групи: I група (15 пацієнток) отримувала комплексну терапію, скеровану на пролонгування вагітності, без препаратів прогестерону, II група (25 вагітних) — комплексну терапію та мікронізований прогестерон (Утрожестан, інтравагінально) в дозі 200–400 мг до 16 тижнів вагітності; III група (18 жінок) — комплексну терапію і мікронізований прогестерон (Утрожестан, інтравагінально) в дозі 200–400 мг тривалістю до 35–36 тижнів вагітності.

Результати. Загроза переривання вагітності в I триместрі має негативний вплив на функцію фетоплацентарного комплексу та значно погіршує перебіг вагітності і прогноз для новонародженого. Включення препаратів мікронізованого прогестерону до складу комплексної терапії загрози переривання вагітності з ранніх термінів вагітності значно поліпшує перебіг вагітності та її наслідків. За необхідності довготривалої терапії мікронізованим прогестероном, на амбулаторному етапі після виписки слід продовжувати терапію Утрожестаном, незважаючи на наявність шва на шийці матки або песарію. Необґрунтоване призупинення гормональної терапії часто приводить до повторної госпіталізації з посиленням клінічних проявів загрози переривання вагітності або передчасних пологів.

Висновки. Мікронізований прогестерон (Утрожестан) має доведений профіль безпеки для довготривалого використання у вагітних, може ефективно призначатися у групах вагітних високого ризику.

Ключові слова: профілактика передчасних пологів, мікронізований прогестерон.

Efficacy of Utrogestan for cervical shortening

A.O. Ohorodnyk, L. P. Butenko, A.Yu. Limanskaya, Iu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective — to evaluate the efficacy of preterm delivery combined prevention using the micronised progesterone (Utrogestan) and corrective techniques of cervix.

Material and methods. The study included 68 pregnant women at high risk of thromboembolic complications. This cohort of women had ultrasound signs of cervical shortening (<25 mm) from the first trimester and was divided into three groups: group I (15 patients) was administered the comprehensive treatment, aimed at the pregnancy prolongation without using progesterone drugs, group II (25 pregnant) received the comprehensive treatment and micronized progesterone (Utrogestan, intravaginal introduction), 200–400 mg up to 16 weeks of gestation; group III (18 pregnant) received the comprehensive treatment and micronized progesterone (Utrogestan, intravaginal introduction), 200–400 mg up to 35–36 weeks of gestation.

Results. The threatened miscarriage in the first trimester has a negative impact on the function of the fetoplacental complex and significantly impairs the gestation course and prognosis for newborn. Inclusion of micronized progesterone agents in the integrated management of the threatened miscarriage from early pregnancy significantly improves the gestation course and its consequences. If necessary, the long-term therapy with micronized progesterone Utrogestan should be continued at the outpatient pregnancy follow-up after hospital discharge, despite the cervical cerclage or pessary. The unreasonable suspension of hormonal therapy often leads to the re-hospitalization with increased clinical manifestations of the threatened miscarriage or premature delivery.

Conclusions. Micronized progesterone (Utrogestan) has a proven benefit-risk profile for long-term usage in pregnant women, can be efficient for the treatment of high-risk pregnant women.

Key words: miscarriage prevention, micronized progesterone.

Эффективность применения Утрожестана при укороченной шейке матки

А.А. Огородник, Л.П. Бутенко, А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Мета — оценить эффективность комбинированной профилактики преждевременных родов с назначением микронизированного прогестерона (Утрожестан) и проведением корректирующих процедур на шейку матки.

Пациенты и методы. В исследование включены 68 беременных с группы высокого риска тромбоемболических осложнений. Данная когорта женщин имела признаки укорачивания шейки матки (<25 мм) на УЗИ с I триместра и была разделена на три группы: I группа (15 пациенток) получала комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности, без препаратов прогестерона, II группа (25 беременных) — комплексную терапию и микронизированный прогестерон (Утрожестан, интравагинально) в дозе 200–400 мг до 16 недель беременности; III группа (18 женщин) — комплексную терапию и микронизированный прогестерон (Утрожестан, интравагинально) в дозе 200–400 мг продолжительностью до 35–36 недель беременности.

Результаты. Угроза прерывания беременности в I триместре имеет негативное влияние на функцию фетоплацентарного комплекса и значительно ухудшает течение беременности и прогноз для новорожденного. Включение препаратов микронизированного прогестерона в состав комплексной терапии угрозы прерывания беременности с ранних сроков беременности значительно улучшает течение беременности и ее последствий. При необходимости длительной терапии микронизированным прогестероном, на амбулаторном этапе после выписки необходимо продолжать терапию Утрожестаном, несмотря на наличие шва на шейке матки или pessaria. Необоснованное приостановление гормональной терапии часто приводит к повторной госпитализации с усилением клинических проявлений угрозы прерывания беременности или преждевременных родов.

Выводы. Микронизированный прогестерон (Утрожестан) имеет доказанный профиль безопасности для длительного применения у беременных, может эффективно назначаться в группах беременных высокого риска.

Ключевые слова: профилактика преждевременных родов, микронизированный прогестерон.

Актуальність

За даними The Fetal Medicine Foundation, 3 у світі щороку народжується близько 130 млн дітей, 4 млн з яких помирає протягом перших чотирьох тижнів життя. У світі основними прямими причинами неонатальної смерті є передчасне народження, тяжкі інфекції та асфіксія. Слід зазначити, що в розвинених країнах передчасні пологи (ПП) спричиняють майже половину всіх смертей новонароджених. Частота ПП у <34 тижнів при одноплідній вагітності становить близько 2%, а при вагітності двійнею — 15% [3].

Таким чином, вчасне прогнозування ризиків та профілактика ПП є ефективним і вкрай необхідним для поліпшення перинатальних наслідків та зменшення витрат на надання допомоги передчасно народженим.

Враховуючи, що 50% пацієнтів, які мають ознаки загрози ПП (маткові скорочення), не матимуть жодних проблем і доносять вагітність до терміну пологів, достовірне прогнозування можливості пологів найближчі 7 днів набуває особливого значення. Використання сучасних медичних засобів дає змогу значно знизити частоту або навіть запобігти ПП. Крім того, використання кортикостероїдів сприяє значному зниженню рівня неонатальної захворюваності та смертності [10, 13]. Вчасна та достовірна діагностика ПП допомагає «виграти» час на логістику пацієнтки на III рівень надання перинатальної допомоги, де є достатня діагностична та матеріально-технічна база для менеджменту недоношеного малюка.

У сучасному акушерстві існує два доказово обґрунтовані методи прогнозування ПП у II триместрі вагітності.

Одним із найважливіших досягнень у визначенні ризику в пацієнтів із загрозою ПП є виявлення фетального фібрoneктину (Ffn) у вагінальних виділеннях. Фетальний фібрoneктин (fFN) — це глікопротеїн позаклітинного матриксу базальної децидуї міжворсинчастого простору. Хоча основні функції його до кінця не відомі, fFN здатний «склеювати» ворсини хоріону. В нормі fFN у незначній кількості спостерігається у вагінальних виділеннях у період 18–34 тижнів вагітності. У дослідженні Lockwood et al. виявлено, що метод визначення fFN має чутливість 81,7% та специфічність 82,5% для прогнозування ПП до 37 тижнів в асимптомних пацієнтів. Слід враховувати, що хибні результати можна отримати, якщо у вагінальних виділеннях відмічається кров або при будь-

яких маніпуляціях із шийкою матки. Тому тестування на fFN слід проводити через 24 год. після попереднього огляду або статевого акту [7].

Ще одним корисним інструментом для виявлення пацієнтів, які мають підвищений ризик ПП, є вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінальної ультрасонографії (ТВС).

У дослідженні Iams et al. виявлено, що у пацієнток із короткою шийкою матки (<25 мм) на 24-му тижні вагітності значно вища імовірність ПП (чутливість — 37,3%, специфічність — 92,2%) порівняно з тими, хто мав довжину шийки матки ≥ 25 мм [6].

Більшість дослідників дійшли висновку, що ехографічне вимірювання довжини шийки є клінічно корисним у таких ситуаціях:

- прогнозування ПП у жінок без клінічних проявів; жінкам із попередніми ПП і при вроджених вадах матки (однорогова матка) довжину шийки слід вимірювати кожні 2 тижні у період між 14 і 24-м тижнем вагітності; а жінкам без такого анамнезу — у 20–24 тижні гестації;
- прогнозування імовірності пологів протягом наступних 7 днів у жінок із проявами загрози ПП;
- вимірювання довжини шийки при вагітності, ускладненій багатоводдям, у II чи ранньому III триместрах є корисним для визначення часу видалення надлишків навколоплідної рідини;
- вимірювання в 37 тижнів гестації довжини шийки в жінок із запланованим кесаревим розтином може допомогти визначитися, чи здійснювати розтин у 37–38 тижнів чи відкласти його до 39-го тижня;
- у жінок, в яких унаслідок медичних причин заплановано викликання пологів, вимірювання довжини шийки дає змогу прогнозувати час від початку пологозбудження до активної фази пологів, вірогідність пологів природним шляхом протягом 24 год. або шляхом кесаревого розтину;
- при вагітності 41 тиждень вимірювання довжини шийки дає змогу передбачити імовірність мимовільного початку пологів і розродження природним шляхом (The Fetal Medicine Foundation).

Викликає зацікавлення комбінування методів прогнозування ПП. Так, у дослідженні Gomez R. [3] отримано результати комбінованого fFN із трансвагінальним вимірюванням

довжини шийки матки в пацієнтів із симптомами ПП у період 22–35 тижнів вагітності та встановлено, що комбіноване застосування вимірювання довжини шийки матки та визначення fFN поліпшують діагностичну ефективність кожного тесту. У 75% (12/16) пацієнтів із довжиною шийки матки <15 мм і позитивним fFN пологи відбулися протягом 7 днів порівняно з 3,4% (5/149) жінок із довжиною шийки матки ≥15 мм із негативним fFN [3, 5, 12].

Таким чином, існують достовірні методи прогнозування ПП. Крім того, ці методи є малоінвазивними та можуть застосовуватися в широкій практиці.

«Золотим» стандартом вимірювання довжини шийки матки вважається ТВС — об'єктивний, малоінвазивний, безпечний та доступний метод дослідження [4]. Такі зміни шийки матки, як її вкорочення, funneling мембран, можна легко діагностувати під час дослідження. Крім того, навіть при передчасному розриві плодових оболонок трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) не збільшує ризик висхідного інфікування плода [2, 9].

Воронкоподібний внутрішній зів і наявність включень у навколоплідній рідині пов'язують із ПП, але найбільшого значення набуває вимірювання довжини цервікального каналу, замкнутої частини шийки матки між внутрішнім і зовнішнім вічком. Зображення слід отримувати в сагітальній площині, при порожньому сечовому міхурі та без надмірного тиску, який може значно змінювати отримані показники. Доктор Джей Ямс описує зовнішній вигляд шийки матки на ТВС із плином часу при прогресуванні ознак ПП та вкороченні шийки матки, як послідовну зміну літер T, Y, V та U (Trust Your Vaginal Ultrasound) [8].

Хоча деякою мірою вкорочення шийки матки пов'язане з певними нормальними біологічними варіантами, у більшості випадків таке вкорочення є наслідком запалення, кровотечі, скорочень маткових м'язів [11].

Сучасний розвиток фармакологічної індустрії та медичних засобів дає змогу застосовувати клінічно доведені методи профілактики та лікування після визначення високого ризику ПП.

Так, за даними нового дослідження, оприлюдненими в березні 2017 р. в офіційному журналі ISUOG Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (Romero R. et al.), призначення вагінального прогестерону на 31% знижує імовірність ПП до 32 тижнів для вагітності двійнею з довжиною шийки матки <25 мм у II триместрі.

За даними Nicolaidis K. et al., при одноплідних вагітностях у жінок із попередніми ПП частота їх повторення знижується майже на 25% при профілактичному призначенні прогестерону або профілактичному накладанні циркулярного шва на шийку [1].

При одноплідних вагітностях у жінок без попередніх ПП, але із вкороченою шийкою (<15 мм), виявленою під час просівного УЗД в 20–24 тижні, ризик пологів до 34 тижнів є дуже високим, і профілактичне призначення прогестерону знижує його майже на 45%.

Викликає зацікавлення використання акушерського песарію при вкороченні довжини шийки матки. Проте дані досліджень не є переконливими. Так, за даними Nicolaidis K. et al., використання цервікального песарію при вагітності двійнею не знижує частоти ПП. Не існує певного консенсусу щодо використання цервікального песарію при короткій шийці матки для профілактики ПП [1].

Цервікальний песарій легко розміщується та вилучається за необхідності. На жаль, метааналіз 3 досліджень не показує значущого зниження показників ПП у групі вагітних із короткою шийкою при встановленні песарію. Проте існує висока гетерогенність груп дослідження, у зв'язку з чим отримані дані не можна вважати повністю об'єктивними. Крім того, у дослідженні Nicolaidis K. et al. виявлено, що призначення лише препаратів прогестерону у 45% пацієнтів призводить до значного зниження частоти ПП. Таким чином, ефективність використання цервікального песарію потребує додаткових клінічних випробувань [1].

Мета дослідження — оцінити ефективність комбінованої профілактики ПП із призначенням мікронізованого прогестерону (утрожестан) та проведенням коригувальних процедур на шийку матки.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 68 вагітних із групи високого ризику тромбоемболічних ускладнень (вроджені вади серця, порушення серцевого ритму, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, вроджені тромбофілії). За умов такого ризику виключено призначення ін'єкційних препаратів прогестерону та обмежено прийом пероральних препаратів прогестерону. Дана когорта жінок мала ознаки вкорочення шийки матки (<25 мм) на УЗД із I триместру та була розділена на три групи залежно від отримуваної терапії: I група

Таблиця

Ефективність терапії Утрожестаном залежно від тривалості використання

| Показник | I група | II група | III група |
|---|------------|-----------|------------|
| Загроза переривання вагітності у II-III триместрі | 13 (86,6%) | 11 (44%)* | 4 (22,2%)* |
| Загроза ПП | 9 (60%) | 8 (32%)* | 3 (16,6%)* |
| Затримка розвитку плоду | 5 (33,3%) | 4 (16%)* | 1 (5,5%)* |
| Наявність респіраторного дистрес-синдрому у новонародженого | 7 (46,6%) | 6 (24%)* | 1 (5,5%)* |
| Кількість новонароджених із малою масою тіла | 5 (33,3%) | 4 (16%)* | 1 (5,5%)* |
| Кількість дітей із психомоторними порушеннями | 4 (26,6%) | 3 (12%)* | – |

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з показниками в I групі ($p < 0,05$).

(15 пацієнок) отримувала комплексну терапію, скеровану на пролонгування вагітності, без препаратів прогестерону, II група (25 вагітних) – комплексну терапію та мікронізований прогестерон (Утрожестан, інтравагінально) в дозі 200–400 мг до 16 тижнів вагітності; III група (18 жінок) – комплексну терапію і мікронізований прогестерон (Утрожестан, інтравагінально) в дозі 200–400 мг тривалістю до 35–36 тижнів вагітності. Слід зазначити, що до I групи увійшли жінки, яким діагностовано вкорочення шийки матки та рекомендовано госпіталізацію у зв'язку із загрозою переривання вагітності, але за власним бажанням (сімейними обставинами тощо) вони не були госпіталізовані та не отримували необхідної гормональної терапії в I триместрі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження (табл.), у I групі загроза переривання вагітності спостерігалася у 86,6% і загроза ПП у подальшому діагностувалася у 9 (60%) жінок. У 100% відзначалися ознаки плацентарної дисфункції. Затримка розвитку плоду спостерігалася у третини вагітних. При використанні мікронізованого прогестерону до 16 тиж. вагітності знижувалася частота загрози переривання вагітності у II половині та загрози ПП у 2 рази порівняно з жінками I групи. Тривале застосування прогестерону (III група) дало змогу більше ніж у 3 рази зменшити частоту загрози переривання вагітності та загрози ПП на пізніх термінах вагітності порівняно з жінками I групи.

Вищезазначені результати підтверджують токолітичну властивість прогестерону, обумо-

влену блокуванням F2 (альфа) і альфа-адренергічної стимуляції, посиленням β -адренергічних ефектів, зменшенням концентрації рецепторів окситоцину, зниженням синтезу простагландину F2 альфа тощо.

Як відомо, основи для фізіологічного перебігу вагітності закладаються в I триместрі. З таблиці видно, що в жінок, яким діагностовано загрозу переривання вагітності з I триместру (I група), респіраторний дистрес-синдром новонародженого спостерігався майже в половині випадків, а кількість дітей із психомоторними порушеннями в подальшому становила 26,6%. У вагітних II групи діти з психомоторними порушеннями склали лише 12%, а в групі з довготривалим призначенням Утрожестану діти не мали неврологічних розладів. Це пояснюється, в тому числі, і нейропротекторними властивостями препарату та здатністю інгібувати синтез протизапальних цитокінів.

Висновки

Таким чином, загроза переривання вагітності в I триместрі має значний негативний вплив на функцію фетоплацентарного комплексу та значно погіршує перебіг вагітності і прогноз для новонародженого.

Включення препаратів мікронізованого прогестерону до складу комплексної терапії загрози переривання вагітності з ранніх термінів вагітності значно поліпшує перебіг вагітності та її наслідків.

Слід відмітити, що за необхідності довготривалої терапії мікронізованим прогестероном, на амбулаторному етапі після виписки слід продовжувати терапію Утрожестаном, незважаючи на наявність шва на шийці матки або песарію. Необгрунтоване призупинення гормональної терапії часто приводить до повторної госпіталізації з посиленням клінічних проявів загрози переривання вагітності або ПП.

Мікронізований прогестерон (Утрожестан) має доведений профіль безпеки для довготривалого використання у вагітних, може ефективно

призначатися у групах вагітних високого ризику.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth / K.H. Nicolaides, A. Syngelaki, L.C. Poon [et al.] // J. N. Engl. J. Med. — 2016. — Mar. 17; Vol. 374 (11). — P. 1044—1052.
2. Carlan S.J. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes / S.J. Carlan, L.B. Richmond, W.F. O'Brien // Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 89. — P. 458—461. [PubMed]
3. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes / R. Gomez, R. Romero, L. Medina [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192. — P. 350—359.
4. Clement S. Transvaginal ultrasound in pregnancy: its acceptability to women and maternal psychological morbidity / S. Clement, B. Candy, V. Heath // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 22. — P. 508—514.
5. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial / A.M. Peaceman, W.W. Andrews, J.M. Thorp [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177. — P. 13—18. [PubMed]
6. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor / J.D. Iams, D. Casal, J.A. McGregor [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 141—145.
7. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery / C.J. Lockwood, A.E. Senyei, M.R. Dische [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 669—674.
8. Iams J.D. Prediction and early detection of preterm labor / J.D. Iams // Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 101. — P. 402—412.
9. Krebs-Jimenez J. The microbiological effects of endovaginal sonographic assessment of cervical length / J. Krebs-Jimenez, A.G. Neubert // J. Ultrasound. Med. — 2002. — Vol. 21. — P. 727—729.
10. Lockwood C.J. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies / C.J. Lockwood // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 6. — P. 7—18.
11. Peltier M.R. Immunology of term and preterm labor / M.R. Peltier // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1. — 122 p.
12. Revah A. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview / A. Revah, M.E. Hannah, A.Q.A.K. Sue // Am. J. Perinatol. — 1998. — Vol. 15. — P. 613—621.
13. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons / C.V. Ananth, K.S. Joseph, Y. Oyelese [et al.] ; United States, 1989 through 2000 // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105. — P. 1084—1091.

Сведения об авторах:

Огородник Артем Александрович — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Бугенко Людмила Петровна — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Лиманская Алиса Юрьевна — к. мед. н., врач терапевт высшей категории акушерского отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Давыдова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 01.06.2017 г.