

- Med. - 2006. - Vol. 19. - P. 763-72.
11. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries / C. Stanton, J.E. Lawn, H. Rahman [et al.] // Lancet. - 2006. - Vol. 367. - P. 1487-94.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth // American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. - 2008. - Vol. 112. - P. 963-5.
13. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - July 2011. - Vol. 38, Is. 1. - P 18-31.
14. Wang M. L. Clinical outcomes of nearterm infants / M.L. Wang, D.J. Dorer, M.P. Fleming // Pediatrics. - 2004. - Vol. 114. - P. 372-76.

**Голянський О.В., Стецюк К.В.**

**ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ**

**Резюме.** В статье приведены результаты применения микронизированного прогестерона с целью профилактики и терапии преждевременных родов у пациенток с предлежанием плаценты. Представлены основные факторы риска и показатели с непосредственным влиянием на возникновение вышеназванных осложнений.

**Ключевые слова:** предлежание плаценты, преждевременные роды, микронизированный прогестерон, прогестероновая недостаточность.

**Golyanovskyy O., Stetsiuk K.**

**PREVENTION AND MANAGEMENT OF PREMATURE BIRTH IN PATIENTS WITH THE PLACENTA PREVIA**

**Summary.** The article presents the results of using micronized progesterone for the prevention and therapy of preterm labor in patients with placenta previa. Briefly outlines the main risk factors and indicators of their direct impact on the occurrence of the above complications.

**Key words:** placenta previa, premature birth, micronized progesterone, progesterone insufficiency.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Вдовиченко Ю.П.**

Стаття надійшла до редакції 09.12.2016р.

Голянський Олег Володимирович - д.мед.н., проф., зав. кафедри акушерства та гінекології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; +38(044)4894935; +38(067)7417768; Golyanovskyy@bigmir.net  
 Стецюк Крістіна Вікторівна - аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; +38(044)4894935; +38(063)1573247; eripse@mail.ru; office@nmapo.edu.ua

© Нікітіна І.М.

**УДК:** 618.39-059-08:615.357

**Нікітіна І.М.**

Сумський державний університет, кафедра акушерства та гінекології (вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40004)

**ЭФЕКТИВНІСТЬ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ**

**Резюме.** У статті висвітлені дані щодо особливостей етіології та патогенезу, клініки, особливостей лікування та профілактики загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Наведені результати клінічного дослідження ефективності комбінованої терапії сублінгвальною та вагінальною формами микронізованого прогестерону загрози переривання вагітності у жінок з багатопліддям.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, сублінгвальна форма микронізованого прогестерону, вагінальна форма микронізованого прогестерону, загроза передчасних пологів, трансвагінальна цервікометрія.

**Вступ**

Однією з найгостріших проблем сучасного акушерства є дострокове переривання вагітності. Незважаючи на здобутки світової науки частота цієї патології, на жаль, не знижується і складає до 9 - 12%. Що стосується України в цілому, за даними медичної статистики, показник частоти передчасних пологів сягає 30% [1, 2]. Надзвичайно гостро ця проблема стосується багатоплідної вагітності. Невиношування є найчастішим ускладненням гестаційного процесу у жінок з багатопліддям. Частота передчасних пологів при багатоплідді становить 54,3%, порівняно з 12% при одноплідній вагітності [2, 3, 6]. Втрачені вагітності складають майже 17% від усіх бажаних, при цьому 75 - 80% викиднів трапляються на ранніх термінах, і, на жаль, відсутня тенденція до зниження цих

показників [2, 9, 10]. Близько половини вагітностей двійнею перериваються до 36 тижнів. За даними J. Lumley (1993), у Європі 17% багатоплідних вагітностей перериваються у 20 - 27 тижнів, 21% - між 28-м і 31-м тижнем і 17% пологів відбуваються між 32 і 36 тижнем. Щорічно в світі народжується 12-15 млн. недоношених дітей, а частота ante-, intra- та перинатальної смертності серед недоношених новонароджених у 15-30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. Приблизно 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами У зв'язку з цим, максимальне пролонгування вагітності є важливою умовою зниження перинатальної захворюваності і смертності у даної групи пацієнток високого ризику [9, 10].

Питання щодо природи і механізмів розвитку загрози передчасних пологів при багатоплідді не можна вважати цілком вирішеним, а отже відсутні і чіткі патогенетично обґрунтовані принципи лікування цієї патології, тому це є предметом подальших досліджень. У реалізації невиношування вагітності при багатоплідді бере участь цілий ланцюг патогенетичних факторів, до них відноситься плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, інфекційно-запальний процес, імунні реакції та вроджені чи набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються гестагенною недостатністю починаючи ще на етапі прегравідарної підготовки [5, 8].

Доведено, що на сьогоднішній день не існує жодного ефективного способу профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності [5, 6]. Схеми лікування включають токолітичні та спазмолітичні середники, препарати прогестерону, метаболічну та дезагрегантну терапію. У ряді рандомізованих досліджень продемонстровано, що ефективним засобом профілактики передчасних пологів у вагітних, що відносяться до групи високого ризику (наявність передчасних пологів в анамнезі чи вкорочення шийки матки) є застосування прогестерона, що призводить до зниження частоти дострогового завершення вагітності на 35% [6, 7].

Британськими фахівцями проведено дослідження з оцінки значення прогестерону у профілактиці передчасних пологів при двійні (STOPPIT - Study Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins). Були зроблені висновки, що застосування прогестерону при двійні не знижує частоту передчасних пологів або внутрішньоутробної загибелі плода до 34 тижнів вагітності [6]. Можливо, це пов'язано з недостатнім дозуванням препаратів прогестерону. Прогестерон - один з основних гормонів, відповідальних за збереження вагітності, змінює морфологію ендометрія в секреторній фазі менструального циклу у вигляді гіпертрофії епітеліальних клітин, розширення маткових залоз, посилення секреції ними глікогену, муцину, зменшення звивистості і розширення просвіту спіральних артерій, децидуальних змін клітин стромы, що необхідно для імплантації бластоцисти. Прогестерон сприяє посиленню кровоплину в матці, блокує синтез рецепторів окситоцину, транспорт іонів в міоцитах, тем самим знижує тонуус матки, сповільнює транспорт іонів кальцію в цитоплазмі міоцитів, завдяки цьому інгібує проходження електричного імпульсу, що ініціює маткові скорочення [5, 15].

Згідно з останніми науковими даними, прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність міометрія, є антагоністом простагландину F<sub>2α</sub>, інгібує активність простагландинів шляхом пригнічення їх попередника - арахідонової кислоти. В останні роки розкрито основні (перш за все імунні) механізми здійснення гестагенами їх захисної функції щодо плода. Основний механізм, що сприяє збереженню вагітності пов'язаний

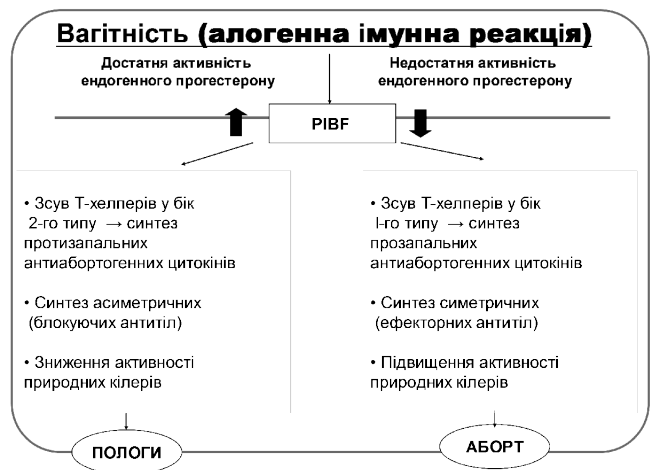


Рис. 1. Роль ендогенного прогестерону у реалізації алогенної імунної реакції під час вагітності.

з імунологічними особливостями вагітності - прогестероном індукованим блокуючим фактором (PIBF). Він виробляється у присутності достатньої кількості прогестерону і перешкоджає відторгненню плідного яйця, котре містить чужерідні для матері антигени батька, і сприймається в якості алотрансплантату [12, 13].

У реакції імунологічного відторгнення плідного яйця беруть участь натуральні кілери, що розпізнають і знищують чужерідні клітини, перетворюючись у лімфокин-активовані клітини. Th1-лімфоцити, що запускають каскад продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, прозапальні інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, інтерферон), що руйнують і сприяють відторгненню плідного яйця. Th2-лімфоцити виробляють протизапальні цитокіни. Процес імплантації та розвитку плідного яйця оберігається PIBF-фактором, продукція якого, в свою чергу, контролюється ендогенним прогестероном. При низькому рівні прогестерону синтезується невелика кількість PIBF, активуються CD 56+ CD 16+ природні кілери, імунну відповідь матері здійснюють Т-хелпери 1-го типу (Th1) через систему прозапальних цитокінів, котрі викликають некроз децидуальної тканини, призводять до поверхневої інвазії трофобласта, гіпоплазії хоріону, порушення формування судинної мережі ворсин хоріона, ішемії хоріона з розвитком локального ДВС-синдрому і тромбозу міжворсинчастого простору, пошкодження жовткового мішка, загибелі ембріона. В присутності достатньої кількості прогестерону реакції імунної системи спрямовані на забезпечення імунологічної толерантності організму матері [13, 14]. Доведено, що PIBF активує CD4+ - клітини, що викликають Th2-відповідь. Продукують протизапальні цитокіни (інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10), котрі блокують прозапальний і цитотоксичний ефекти, викликані Th1. При зміщенні співвідношення Th1/ Th2 у бік Th2 прослідковується сприятливий перебіг вагітності, а при перевазі Th1 вагітність переривається (рис. 1) [8, 13].

У рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що зі зростанням терміну вагітності прослідковується підвищення продукції P1BF, який досягає свого максимального рівня до 37-го тижня вагітності, потім різко знижується до 40-го тижня [8, 12]. Продукція прогестерону під час вагітності має аналогічну динаміку: після 37 - 38 тижня секреція прогестерону різко знижується, зростає продукція естрогенів, що сенсibilізують міометрій до дії утеротонічних середників екзогенного та ендogenous походження.

Відмічено, що токолітична властивість притаманна природним метаболітам прогестерону (5b-прегнанолону, 5b-прегнандіолу та 5b-прегнандіону), котрі утворюються при взаємодії прогестерону з ферментом 5b-редуктазою та ініціюють сильний токолітичний ефект, що можливо лише за ідентичності натуральному прогестерону, тому синтетичні аналоги прогестерону не мають таких властивостей [12, 15].

Фармакодинаміка та фармакокінетика прогестерону залежать від способу його введення, пероральне застосування препарату супроводжується швидким підвищенням плазмової концентрації препарату з її подальшим поступовим зниженням. При цьому способі введення гормон піддається метаболізму в печінці з утворенням кількох біологічно активних метаболітів. Вагінальний шлях введення прогестерону характеризується стабільними плазмовими концентраціями препарату та ефектом першого проходження через матковий кровотік зі спрямованим впливом на ендотаміометрій. У даному випадку відсутній метаболізм препарату у печінці, а також спостерігається мінімальний ризик системних ефектів. За використання сублінгвальної форми прогестерону спостерігається максимально швидкий ефект, відсутній метаболізм гормону в печінці, а отже не втрачається його концентрація [7, 11].

Препарат Лютеїну - це сучасна інноваційна форма натурального мікронізованого прогестерону для сублінгвального та вагінального застосування, що є ідентичною ендogenous. Створює максимальну концентрацію в плазмі крові та органах-мішенях, не зазнає первинного метаболізму в печінці, що дозволяє досягти максимальної концентрації в крові при низьких дозуваннях та обрати найбільш зручний шлях введення. На відміну від інших форм прогестерону, добре переноситься пацієнтками у будь-якому терміні гестації, має високу біодоступність, безпечність у використанні. Механізм дії мікронізованого прогестерону полягає у зниженні порогу збудливості міометрію та його скоротливої активності, зменшенні концентрації простагландинів. Відрізняється відсутністю тератогенного, метаболічного та гемодинамічного ефектів, рН вагінальної таблетки Лютеїни відповідає нормальному рН піхви, що важливо для збереження нормального біоценозу. При довготривалому застосуванні не впливає на параметри функцій печінки, ліпідний профіль сироватки крові, рівні ФСГ, ЛГ, кортизолу, альдостерону. Сублінгвальна форма є

єдиною в світі унікальною формою натурального мікронізованого прогестерону, котра є незаперечною альтернативою пероральним формам прогестерону, що пов'язано з відсутністю печінкового метаболізму. Клінічна ефективність сублінгвальної форми Лютеїни на 25 % вища порівняно з дідрогестероном у вагітних із ознаками загрози переривання вагітності. Перевагами сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону є швидке усунення клінічних симптомів та регрес ультразвукових маркерів загрози переривання вагітності, коротший період перебування у стаціонарі, кількість ускладнень менша на 50% порівняно з іншими гестагенами. Можлива одночасна комбінація сублінгвальної та вагінальної форми для досягнення більш швидкого ефекту та максимального прогестеронового насичення.

Оптимальною комбінацією різних форм мікронізованого прогестерону є поєднання сублінгвальної та вагінальної форми. Доцільно розпочинати з сублінгвальної форми, що сприяє швидкому зростанню концентрації гормону в плазмі крові, швидкій токолітичній дії та регресу клінічної симптоматики та ультразвукових ознак загрози переривання вагітності. Після досягнення клінічного ефекту за відсутності проявів кольпіту, рекомендовано перевести пацієнтку на застосування вагінальної форми.

Згідно рекомендацій Європейського товариства акушерів-гінекологів у 2011 р. у разі високого ризику передчасних пологів рекомендовано призначення вагінальної форми прогестерону з початку II-го і протягом III-го триместрів вагітності. Society for Maternal-Fetal Medicine у 2012 р. рекомендує використання вагінального прогестерону з моменту встановлення діагнозу передчасних пологів (навіть у безсимптомних жінок за довжини шийки матки  $\geq 20$  мм) і до 36-го тижня вагітності. Встановлено, що на фоні застосування мікронізованого прогестерону ризик передчасних пологів у терміні до 34 тижнів вагітності знижується на 42%, крім того, достовірно знизилися показники захворюваності та смертності новонароджених, розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС) до 52-61%, потреби у штучній вентиляції легень [11].

Проте, незважаючи на доведену високу ефективність терапії препаратами прогестерону загрози передчасних пологів, питання про призначення препаратів мікронізованого прогестерону, про найбільш оптимальну форму введення препарату та тривалість лікування залишається дискусійним.

*Мета* - вивчити ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польша) у комплексній терапії загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності.

### Матеріали та методи

Наукове дослідження проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протя-

гом 2012 - 2016 років. У нього були включені вагітні з двійнею та точно встановленим терміном гестації, що визначався при ультразвуковому обстеженні. Виключенням були пацієнтки з встановленими структурними та хромосомними аномаліями плода, а також пацієнтки при наявності трійні та більшої кількості плодів.

Нами проаналізовано 120 випадків багатоплідної вагітності з ознаками невиношування у термінах 14 - 28 тижнів. Першу групу обстежуваних склали 40 вагітних з двійнею та ознаками невиношування, котрим у схемі лікувально-профілактичних заходів була запропонована сублінгвальна форма натурального мікронізованого прогестерону (Лютеїну) 100 мг (2 таблетки) тричі на добу у поєднанні з вагінальною формою прогестерону у дозі 100 мг вагінально з 14 - 20 до 34 - 37 тижнів; при короткій шийці матки (довжина у II триместрі коротше 20 мм) - мікронізований прогестерон вагінально 200 мг з 14 - 20 до 34 - 37 тижнів вагітності. Таблетки сублінгвальні по 100 мг 3 рази на добу використовували при загрозі викидня, передчасних пологів, у якості преградиварної підготовки. Окрім цього, вагітним двійнею після ЕКЗ протягом 77 днів після перенесення ембріонів призначали сублінгвальну форму Лютеїну по 100 мг 3-4 рази на добу. Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-ї доби поступово, під контролем УЗД, відповідно до клінічної симптоматики. У разі виявлення вкорочення шийки матки до 20 мм та більше ми рекомендували вагітним продовжити застосування вагінальної форми мікронізованого прогестерону (50-100 мг два рази на добу) до 36-го тижня вагітності з подальшою поступовою відміною препарату до 37 тижнів.

До другої групи увійшло 40 вагітних з двійнею, котрим у схемі лікування загрози переривання вагітності був включений препарат синтетичного прогестерону (дідрогестерон) 30 мг (1 таблетка 3 рази на добу) per os під контролем рівня прогестерону в крові.

Контрольну групу склали 40 вагітних з двійнею у терміні 14 - 28 тижнів вагітності яким проводилась терапія з приводу загрози невиношування вагітності згідно діючих клінічних протоколів (Наказ МОЗ України № 624). На момент перебування у стаціонарі за наявності ознак загрози переривання вагітності призначалась токолітична терапія ніфедипіном протягом 48 год. Усі пацієнтки отримали профілактику РДС плода 24 мг дексаметазону внутрішньом'язово (6 мг через 12 годин 4 рази) згідно Наказу МОЗ України № 624. Всім вагітним був призначений фізичний спокій, седативні засоби, спазмолітики та вітамінотерапія.

Групи жінок були репрезентативними за віком, місцем проживання, соціальним статусом, станом соматичного здоров'я та паритетом. Середній вік обстежуваних I групи становив  $28,5 \pm 1,5$  року, у II групі -  $29,0 \pm 1,4$ , в контрольній групі -  $27,5 \pm 1,6$  ( $p > 0,05$ ). За паритетом половина жінок з I групи були першовагітними, решта - мали повторні вагітності, усі повторно-

вагітні мали обтяжений акушерський анамнез (медичні аборти, самовільні викидні, завмерлі вагітності), з них у 11 жінок попередня вагітність закінчилась нормальними пологамі, у 9 - в анамнезі мали місце самовільні викидні та штучні аборти. У 17 (42,5%) обстежуваних II групи дана вагітність була першою, решта 23 жінки мали повторні вагітності, причому у 18 (45%) в анамнезі були самовільні викидні та штучні аборти.

Нами було вивчено загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, динаміка стану шийки матки при прогресуванні багатоплідної вагітності. Окрім клінічного обстеження і загальноприйнятих лабораторних досліджень, проводилось кольпоцитологічне обстеження мазків із заднього склепіння піхви, визначення рівня гормонів у плазмі крові (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген), здійснювався ультразвуковий моніторинг з ранніх термінів вагітності за допомогою сучасного ультразвукового апарату "MEDISON" з використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц, в більш пізні терміни конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехорежимі. Основними критеріями загрози переривання вагітності вважали вкорочення шийки матки до 2,0 см і більше, відкриття цервікального каналу на 0,9 см і вище, величина відношення довжини шийки матки до її діаметру на рівні внутрішнього зіву - 1,16 см.

Оцінка ефективності запропонованого профілактичного лікування проводилась на основі клініко-лабораторного моніторингу стану вагітної і плодів, а також порівняльного аналізу результатів вагітності у обстежуваного контингенту жінок, а зокрема терміну та способу розродження, ускладнень в пологах та стану неонатальної адаптації новонароджених.

Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [4]. Отримані результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт достовірності  $p$ , який знаходили по таблиці Стюдента, був меншим 0,05.

### Результати. Обговорення

Під час госпіталізації практично всі обстежувані вагітні скаржились на ниючий чи переймоподібний біль внизу живота чи попереку, мазучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів. У процесі лікування спостерігався більш швидкий регрес клінічної симптоматики загрози переривання вагітності у I групі обстежуваних вже на  $1,5 \pm 1,0$  день, у II групі на  $2,0 \pm 1,2$  день, у контрольній групі на  $3,0 \pm 1,5$  день, так на 3-ю добу лікування больові відчуття відзначали 40% жінок I групи, у той час у II групі цей показник був достовірно вищий ( $p < 0,01$ ) і становив 57,5% проти контрольної групи - 67,5%. Отримані результати пов'язані зі швидкою дією сублінгвальної, а потім підтримуючою дією вагінальної форми мікронізованого прогестерону. На 5-у добу клінічна симптоматика зберігалась у 10,0% вагітних I групи, 22,5% у II групі та 27,5% пацієнток контрольної групи (рис. 2).

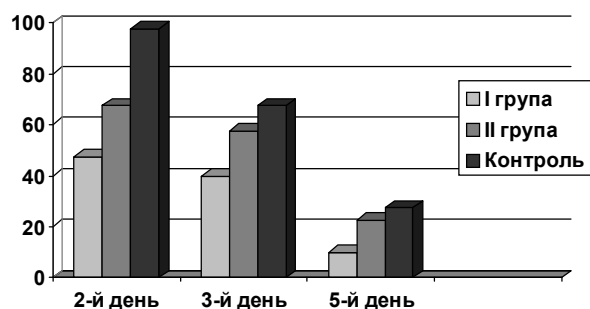


Рис. 2. Динаміка проявів основних скарг в обстежуваних групах.

Регрес УЗ-маркерів (нормалізація товщини міометрія, регрес ретрохоріальної гематоми, звуження просвіту цервікального каналу та сповільнення динаміки вкорочення шийки матки) було відзначено на  $3,2 \pm 0,5$ ,  $4,0 \pm 0,3$  та  $4,6 \pm 0,5$  добу відповідно.

Аналіз клінічних результатів застосування методу лікування та профілактики невиношування у вагітних з багатопліддям із застосуванням натурального мікронізованого прогестерону поданий у таблиці 1.

Середні рівні концентрації прогестерону на момент госпіталізації у всіх групах мали тенденцію до зниження і достовірно не відрізнялись. Під час лікування прослідковувалась наступна тенденція: рівні прогестерону у вагітних II групи на 3-ю добу мали менший приріст, ніж у I групі, на 5-у та 7-у добу рівні прогестерону у плазмі крові вагітних I та II груп були ідентичними, у контрольній групі рівень прогестерону був достовірно нижчим, ніж у I та II групах протягом всього періоду лікування. Отримані результати можна пояснити більш швидким всмоктуванням сублінгвальної форми прогестерону з подальшим створенням пікової концентрації в плазмі крові, у той час як вагінальна форма мікронізованого прогестерону забезпечує первинну пікову концентрацію гормону в матковому кровотоці.

Під час моніторингу клініко-лабораторних показників відмічена відсутність запальних змін у загальних аналізах крові та сечі всіх обстежуваних. Під час проведення біохімічного дослідження крові рівні показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, непрямої білірубін, загальний білок) та коагулограми (АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбіновий час) у всіх групах знаходилися у рамках референтних значень, що свідчило про відсутність порушень з боку печінки у вагітних усіх груп.

Таблиця 1. Аналіз клінічних результатів застосування лікування.

Група обстеження	Кількість жінок	Зменшення клінічних симптомів ЗПВ, день	Регрес УЗ-маркерів ЗПВ, день	ПРПО, кількість випадків, %	Тривалість перебування в стаціонарі, дні
Контрольна група	40	$3,0 \pm 1,5^*$	$4,6 \pm 0,5^*$	13 (32,5%)*	$18 \pm 1,3^*$
II група	40	$2,0 \pm 1,2^{**}$	$4,0 \pm 0,3^{**}$	10 (25,0%)**	$21 \pm 1,6^{**}$
I група	40	$1,5 \pm 1,0$	$3,2 \pm 0,5$	7 (17,5%)	$12 \pm 1,2$

Примітка. \* - показник достовірності між групами.

При проведенні трансвагінальної цервікометрії довжина шийки матки більше 25 мм та закриті внутрішнє вічко маткового зіву свідчили про відсутність органічних змін з боку шийки матки. У II групі у 57,5% пацієнок спостерігалась довжина шийки матки менше 25 мм, у 87,3 - за крите зовнішнє вічко чи його діаметр менше 3 мм. Ці показники достовірно не відрізнялись у вагітних I групи і становили відповідно 47,6% та 89,8%. Підвищення тонуусу матки спостерігалось у пацієнок усіх трьох груп. Основними ознаками регресу УЗ-маркерів були відсутність прогресування вкорочення шийки та прогресивного збільшення діаметру внутрішнього зіву поряд із зникненням гіпертонуусу матки. У I групі на 3-ю добу у 7,5% вагітних довжина шийки матки зменшилась до 20-25 мм, а у 2,5% діаметр внутрішнього вічка збільшився до 3 мм, у II групі ця негативна динаміка була прогресивнішою і склала 12,5% вагітних, у яких довжина шийки матки була < 25 мм. На 5-у та 7-у добу не помітили прогресування вкорочення шийки матки у вагітних I групи, проте у II та контрольній групі кількість жінок з довжиною шийки матки < 25 мм зросла відповідно на 7,5% та 10%. Більшу терапевтичну ефективність та швидший ефект лікування у пацієнок I групи можна пояснити здатністю саме вагінальної форми мікронізованого прогестерону накопичуватися безпосередньо в тканинах та протидіяти структурній перебудові шийки матки.

У I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85%) випадках, у II групі - у 29 (72,5%) випадків, у контрольній - 25 (62,5%) випадках. Перебіг пологів ускладнився передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у 7 (17,5%) пацієнок I групи, у 10 (25,0%) жінок II групи та у 13 (32,5%) вагітних контрольної групи, безводний проміжок не перевищував  $7,8 \pm 1,5$  год,  $8,4 \pm 1,5$  год. та  $12,4 \pm 2,3$  год. відповідно ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість пологів склала  $10,4 \pm 2,3$  у I групі,  $8,6 \pm 1,5$  год. - у II групі та  $9,5 \pm 2,6$  год. в контрольній групі. Крововтрата в пологах через природні пологові шляхи склала у жінок I групи -  $290 \pm 25$  мл,  $315 \pm 27$  мл у II групі та  $320 \pm 37$  мл у контрольній групі. Патологічної крововтрати під час пологів через природні пологові шляхи в обстежуваних групах не було.

Розродження шляхом кесарського розтину було проведено у 1 (2,5%) вагітних I групи, у 4 (10%) пацієнок II групи та у 5 (12,5%) вагітних контрольної групи. У I групі кесарський розтин проведено у плановому порядку, показанням було тазове передлежання першого плода з двійні. У II групі операція була проведена у плановому

порядку у двох випадках, в решті випадків проведена ургентна операція кесарського розтину з приводу передчасного відшарування плаценти у I періоді пологів та дистресу плода. В контрольній групі планові операції були проведені у двох випадках з приводу тазового передлежання першого плода, у трьох випадках був проведений ургентний кесарський розтин з приводу дистресу плода в пологах у терміні 36 тижнів вагітності, передчасного відшарування плаценти та один ургентний кесарський розтин з приводу випадіння петель пуповини при поперечному положенні II-го плода з двійні.

Тривалість перебування в стаціонарі склала в середньому  $12 \pm 1,2$  дні у жінок I групи,  $18 \pm 1,6$  днів у II групі та  $18 \pm 1,3$  у обстежуваних контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При вивченні стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп, були отримані наступні результати. Середня вага новонароджених I групи склала  $3245 \pm 280$  г, у II групі  $2865 \pm 365$  г, у контрольній групі -  $2975 \pm 325$  г ( $p > 0,05$ ). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар, відповідно на 1-й та на 5-й хвилини, була відповідно: у новонароджених I групи  $7,5 \pm 1,4$  та  $8,2 \pm 1,3$  бали, у II групі -  $6,4 \pm 1,6$  та  $7,5 \pm 1,1$  бали, у контрольній -  $6,1 \pm 1,9$  та  $7,0 \pm 1,8$  ( $p_1, p_2 > 0,05$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону у період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів при бага-

топлідній вагітності дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект, сприяє швидкому усуненню клінічних симптомів, регресу ультразвукових маркерів загрози переривання вагітності та запобігає подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки.

2. Комплексна терапія загрози передчасних пологів з використанням сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону має високу ефективність терапевтичної дії та може бути рекомендована для широкого використання, сприяє коротшому періоду перебування в стаціонарі, зменшенню кількості ускладнень порівняно з іншими гестагенами.

3. Наявність сублінгвальної та вагінальної форми мікронізованого прогестерону дозволяє переходити з однієї форми на іншу за потреби, а також одночасно поєднувати застосування обох форм для швидкого насичення організму вагітної прогестероном в умовах гестагенної недостатності для ліквідації симптомів загрози переривання вагітності.

4. Застосування натурального мікронізованого прогестерону у жінок з загрозою переривання вагітності при багатоплідді достовірно зменшує ризик передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленні вивчення проблеми застосування комбінації різних форм мікронізованого прогестерону з метою профілактики невиношування у вагітних з багатопліддям, а також вивчення нейропротекторного ефекту прогестерону для плода.

### Список літератури

1. Баранов И. И. Перинатальные исходы при многоплодных родах / И.И. Баранов, З.З. Токова, А.А. Тадевосян // *Акушерство и гинекология*. - 2012. - № 1. - С. 98-102.
2. Вдовиченко Ю. П. Багатоплідна вагітність : навчальний посібник. Ч. II [для викладача]; ред.: Ю. П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько. К. - 2011. - 360 с.
3. Краснополский В. И. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснополский, С.В. Новикова, М.В. Капустина // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. - 2009. - № 2. - С. 79-81.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - К.: Морион, 2000. - 320 с.
5. Майоров М. В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике / М.В. Майоров // *Провизор*. - 2004. - № 7. - С. 26-29.
6. Almonte L. Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay / L. Almonte, M. Davis, C. Ward // *Twin Research and Human Genetics*. - 2012. - Vol. 15, № 2. - P. 170.
7. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial / S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari [et al.] // *Ultrasound in Obst. & Gynecology*. - 2011. - Vol. 38, Is. 1. - P. 18-31.
8. Goldenberg R. L. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births / R.L. Goldenberg, J.D. Iams, B.M. Mercer // *Am. J. Public Health*. - 1998. - Vol. 88. - P. 233-238.
9. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol*. - 2012. - Vol. 119. - P. 1308-13.
10. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva: World Health Organization; 2007.
11. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde Agudelo // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 2012. - Vol. 206, № 2. - P. 124.e1-19.
12. Salazar E. L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion / E.L. Salazar, L. Calzada // *Gynecol. Endocrinol*. - 2007. - № 23, (4). - P. 222-225.
13. Szekeres-Bartho J. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release, a factor inhibiting, cytotoxicity and prostaglandin synthesis / J. Szekeres-Bartho, F. Kilar, G. Falkay // *Am. J. Reprod. Immunol*. - 1985. - Vol. 9. - P. 15-19.
14. Szekeres-Bartho J. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, G. Par // *Jnt. Immunopharmacol*. - 2001. - Vol. 1(6). - P. 1037-1048.
15. Use of progesterone to reduce preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol*. - 2008. - Vol. 112. - P. 963-5.

**Никитина И. Н.**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** В статье освещены данные об особенностях этиологии и патогенеза, клиники, лечения и профилактики угрозы преждевременных родов при многоплодной беременности. Представлены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии угрозы прерывания беременности с использованием сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона у женщин с многоплодием.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, сублингвальная форма микронизированного прогестерона, вагинальная форма микронизированного прогестерона, угроза преждевременных родов, трансвагинальная цервикометрия.

**Nikitina I.N.**

### EFFICIENCY MICRONIZED PROGESTERONE FOR MISCARRIAGE MULTIPLE PREGNANCY

**Summary.** The article highlights data on the characteristics of the etiology and pathogenesis, clinics, features treatment and preventive the threat of premature birth in multiple pregnancies. The results of the clinical trial of combination therapy sublingual and vaginal micronized progesterone forms of threatened abortion in women with a multiple pregnancy.

**Key words:** multiple pregnancy, sublingual form of micronized progesterone, vaginal form of micronized progesterone, the threat of premature birth, transvaginal cervimetry.

Рецензенти - д.мед.н., проф. Бойко В.І., д.мед.н., проф. Кузьоменська М.Л.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2016р.

Нікітіна Ірина Миколаївна - к.мед.н., доц. кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету; nikitina-med@mail.ru

© Бойчук-Товста О.Г., Рожко М.М.

УДК: 616.31-08-039.71+616.314.18-002.4+616.155.194

**Бойчук-Товста О.Г., Рожко М.М.**

Івано-Франківський національний медичний університет, Інститут післядипломної освіти, кафедра стоматології (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ "СОРБІФЕР ДУРУЛЕС" ТА "ВІТРУМ ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ" У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

**Резюме.** Відповідно до сучасної класифікації, анемію у вагітних слід віднести до змішаної форми, при якій має місце поєднання ЗДА з дефіцитом та дисбалансом мікроелементів, що своєю чергою є одним із головних чинників резистентності таких хворих до монотерапії препаратами заліза. Порушення обміну МЕ, висока біологічна активність яких пов'язана з впливом на обмін речовин, процеси кровотворення, тканинного дихання, визначають їх важливу роль у патогенезі низки захворювань, у тому числі і парадонтиту. Мета дослідження - визначити ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу "Сорбіфер Дурулес" та "Вітрум пренатал форте" у хворих на генералізований парадонтит вагітних жінок із залізодефіцитною анемією. Оцінювали біохімічні показники крові і ротової рідини (насиченість трансферину залізом, рівень сироваткового заліза, концентрація феритину в сироватці крові, активність фосфатаз в ротовій рідині та сироватці крові) у хворих на ГП вагітних із залізодефіцитною анемією та соматично здорових вагітних жінок без ГП. Оцінюючи біохімічні показники сироватки крові та ротової рідини відмітили підвищення рівня насиченості трансферину залізом у сироватці крові, зріст рівня сироваткового заліза в 1,17 рази ( $p < 0,001$ ), відбулось зростання концентрації феритину сироватки крові в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ). Лікування сприяло регуляції активності фосфатаз. При цьому показник активності лужної фосфатази у сироватці крові підвищувався в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), а в ротовій рідині спостерігали підвищення в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ). Активність кислої фосфатази знижувалась у сироватці крові в 2 рази ( $p < 0,001$ ), а в ротовій рідині в 2,75 рази ( $p < 0,001$ ). Використання запропонованого способу загального медикаментозного лікування ГП у вагітних жінок із ЗДА сприяє покращенню загального стану, зменшенню негативного впливу екстрагенітальної патології на тканини пародонта, а також досягти довготривалої ремісії.

**Ключові слова:** генералізований парадонтит, вагітність, залізодефіцитна анемія.

### Вступ

Актуальність проблеми лікування вагітних жінок із залізодефіцитною анемією, хворих на генералізований парадонтит, полягає у тому, що вагітність, яка ускладнена екстрагенітальною патологією, в тому числі гематологічною, сприяє не тільки виникненню захворювань тканин пародонта, але й ускладнює перебіг даного зах-

ворювання [1, 3, 5, 9, 10]. Одне з перших місць, серед усіх ускладнень гестаційного періоду, займає залізодефіцитна анемія, яка розглядається як тотальна органна патологія, що призводить до функціональних та морфологічних змін у всіх органах і тканинах [1, 2].

Відповідно до сучасної класифікації, анемію у вагіт-