ZU_2014_ACU_2_full.qxd 07.07.2014 17:31 Page 26

С.Р. Галич, д.м.н., професор,

Вплив інтравагінального мікронізованого та пологів у жінок, яким були здійснені з приводу зовнішнього

С.Р. Галич

Генітальний ендометріоз (ГЕ) посідає одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології, демонструючи щорічну поширеність захворювання серед жінок репродуктивного віку на 6-10%. Розвиток малоінвазивних лапароскопічних технологій значно сприяв ефективному лікуванню ендометріозу. Поєднання прегравідарних операцій з видалення ендометріоїдних гетеротопій з гормональною терапією вирішує проблему неплідності у таких пацієнток, яких фахівці справедливо відносять до групи високого ризику невиношування та виникнення перинатальної патології.

Відомо, що частота невиношування у пацієнток з ГЕ сягає 75% при значно нижчих показниках у популяції (15-25%). За наявності ГЕ переривання вагітності у 85% випадків настає у I триместрі, решта 15% жінок недоношують вагітність у II та III триместрах. Провідна роль у генезі невиношування вагітності при ГЕ належить гормональній дисфункції, обумовленій передгравідарною недостатністю лютеїнової фази, низькими показниками прогестерону та інших гормонів вагітності, порушеннями функцій ендометрію. Секреторна та рецепторна неповноцінність ендометрію разом із аутоімунною агресією, що притаманні пацієнткам з ГЕ, ведуть до порушень імплантації, нідації та плацентації, можуть спричиняти розвиток первинної плацентарної дисфункції. Неповноцінна плацентація, в свою чергу, обумовлює порушення адаптації до вагітності, обмежує компенсаторні можливості плаценти, призводить до поглиблення плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, а у важких випадках – до його антенатальної загибелі. Попередніми дослідженнями продемонстрована ефективність використання ендогенного прогестерону для забезпечення повноцінної імплантації у пацієнток із звичним невиношуванням, що потребує ретельного дослідження перспектив при застосуванні у пацієнток, вагітність в яких настала внаслідок передгравідарного лапароскопічного лікування ГЕ.

Метою дослідження було оцінити ефективність застосування інтравагінальної форми мікронізованого прогестерону (Лютеїна) для забезпечення повноцінної плацентації, перебігу вагітності та пологів у пацієнток, які перенесли передгравідарні ендоскопічні операції з приводу ГЕ.

Методи

Дослідження здійснено впродовж 2003-2013 рр. на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету. Протокол дослідження затверджений Комісією з питань біоетики Одеського державного медичного університету, пацієнтки надавали інформовану згоду на проведення дослідження. Основну групу (ОГ) дослідження становили 120 вагітних пацієнток, яким у передгравідарному періоді здійснено лапароскопічне видалення ендометріоїдних гетеротопій з приводу зовнішнього генітального ендометріозу. Базисна терапія полягала у щоденному застосуванні 100 мг мікронізованого прогестерону (Лютеїна) інтравагінально до та впродовж I триместру вагітності. У випадку виникнення симптомів загрози переривання вагітності доза збільшувалася до 200 мг на добу. З метою оцінки ефективності лікування клінічні показники порівнювали з такими у вагітних, яким були здійснені передгравідарні операції з приводу ендометріозу без подальшого застосування прогестерону – група порівняння (ГП – 40 вагітних). У якості контрольної виступала група здорових пацієнток без ускладненого анамнезу (КГ – 20 вагітних). Групи були рандомізовані за віком та соціальним положенням.

Аналізували скарги жінок, реєстрували ознаки загрози переривання вагітності (болі, кровотечу, ретрохоріальні гематоми), здійснювали допплерометрію кровообігу у пупковій артерії плода, порівнювали особливості перебігу та наслідки вагітності. Особливості плацентації вивчали під час вагітності за допомогою ультразвукової плацентометрії, уточнювали після народження шляхом макроскопічного огляду та морфометрії (органометричний метод визначення маси та розмірів плацент, вираховування плацентарно-плодового коефіцієнту – ППК). Статистична обробка отриманих даних проводилася з набутого значення рівня довіри 0,95 ($p<0,05$) з використанням критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Всі вагітні жінки, які отримували інтравагінально мікронізований прогестерон (Лютеїна), добре переносили лікування, побічних реакцій та індивідуальної непереносимості чи відмови від прийому препарату зареєстровано не було. Впродовж I триместру вагітні ОГ відчували болі внизу живота у 17,5%±1,02 випадків, що не відрізнялося від частоти цієї скарги серед здорових вагітних КГ (14,3±1,23%), на відміну від пацієнток ГП, у яких переважав больовий синдром (80,0±0,76, $p<0,001$), ($p>0,05$). Пацієнток ГП окрім болю турбували кров'яні виділення зі статевих шляхів (76,0%±0,76), а при ультразвуковому дослідженні у 17,5% з них виявлялась ретрохоріальна гематома, що не відзначалося у жінок ОГ та КГ.

Клінічна регресія ознак загрози переривання вагітності під впливом додатково призначеного інтравагінального прогестерону (200 мг на добу) у жінок ОГ та КГ наставала достовірно швидше (3,5±0,4 та 3,4±0,2 діб, $p>0,05$), ніж у вагітних ГП (5,7±0,6 діб) ($p<0,05$). При цьому повної регресії клінічних проявів загрози переривання вагітності впродовж I триместру гестації вдалося досягти лише у 20,0%±0,4 пацієнток ГП, тоді як додаткове призначення прогестерону було ефективним для всіх вагітних ОГ та КГ. Відновлення кров'яних виділень зі статевих шляхів після припинення лікування було зареєстровано у 17,5%±1,0 жінок виключно ГП. Достовірно частіше повторний курс лікування загрози переривання вагітності впродовж II триместру вимушені були отримувати переважно представниці ГП (64,0±0,11%) ($p<0,05$) при мінімальній частоті таких ситуацій серед пацієнток ОГ (10,7±1,32%) та КГ (8,6±0,03%) ($p>0,05$). Загроза передчасних пологів у III триместрі потребувала додаткового призначення прогестерону лише у жінок ГП (32,0±0,21%). При цьому у 22,5%±0,11 з них терапія була неефективною, внаслідок чого відбулися передчасні пологи ($p<0,05$).

Вивчення допплерометричних показників кровообігу у пупковій артерії плода продемонструвало, що частота порушень кровообігу серед пацієнток ОГ (7,1±1,02%) достовірно не відрізнялася від такої у групі контролю (КГ – 5,7±1,76%, $p>0,05$). Натомість порушення кровообігу визначалися у переважної кількості пацієнток ГП (80,0±0,96%; $p<0,001$).

Плацентарну дисфункцію (ПД) було діагностовано пренатально у 5,0±0,25% пацієнток ОГ та 5,0±0,21% вагітних КГ, при достовірно вищих показниках цього ускладнення в ГП (50,0±0,96%), ($p<0,05$). При цьому для вагітних ОГ характерними були сприятливіші клінічні прояви ПД у вигляді помірного маловоддя (2,5%) та антенатального дистресу плода (2,5%). У вагітних ГП прояви ПД були виразнішими і полягали у розвитку синдрому затримки росту плода (СЗРП) I ступеня (25,0%), поєднанні СЗРП I ступеня із антенатальним дистресом плода (10,0%) та СЗРП II ступеня із маловоддям (15,0%).

Переважна більшість вагітностей у групах дослідження завершилась терміновими пологами: 89,17% в ОГ; 77,5% у ГП та 95,0% у КГ (табл.). Передчасні пологи відбулися у 10,83% жінок ОГ та у 22,5% жінок ГП, ($p<0,05$) при мінімальній частоті передчасних пологів в КГ (4,0%). Частота операції кесарева розтину серед пацієнток ОГ становила 18,3%, сягала 47,5% у вагітних ГП ($p<0,001$) при мінімальній частоті оперативного розродження в КГ 14,0%. На відміну від КГ у пацієнток ОГ та ГП пологи частіше ускладнювались передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), слабкістю пологової діяльності, аномальними (понад 0,5% від маси тіла) крововтратами. Однак у пацієнток ОГ пологи достовірно рідше ускладнювалися дискоординацією пологової діяльності (4,17 проти 20,00% в ГП та 10,0% в КГ). Достовірно менше випадків інтранатального дистресу плода зареєстровано у пацієнток ОГ (7,50±0,87), ніж серед жінок ГП (17,50±0,77), що, безперечно, вплинуло на показник частоти кесарева розтину.

Таблиця. Особливості перебігу пологів у досліджених пацієнток

Перебіг пологів	Основна група (n=120)	Група порівняння (n=40)	Контрольна група (n=20)
	%	%	%
Термінові пологи	89,17+0,67	77,5+0,67	95,0+0,69
Передчасні пологи	10,83±0,78*	22,5±0,78*#	5,0±0,71
ПРПО	35,00±0,86*	38,78±0,66*	10,0±0,67
Аномалії пологової діяльності: – слабкість – дискоординація	45,83±0,46* 20,83±1,02* 4,17±0,78*	47,59±0,78* 20,00±1,1* 15,00±0,58*#	20,00±0,53 10,0±1,55 10,00±0,95
Інтранатальний дистрес плода	7,50±0,87	17,50±0,77*#	5,00±0,27
Передчасне відшарування плаценти	3,33±0,78	5,00±0,33	5,0±1,84
Операція кесарева розтину	18,33±0,77	47,5±0,77*#	15,00±0,84
Крововтрата більше 0,5%	20,83±1,84*	17,50±1,34*	10,0±1,02

* – відмінності від КГ достовірні з вірогідністю 95% ($p<0,05$).
\# – відмінності від ОГ достовірні з вірогідністю 95% ($p<0,05$).

ZU_2014_ACU_2_full.qxd 07.07.2014 17:31 Page 27

Одеський національний медичний університет

прогестерону на плацентацію, перебіг вагітності прегравідарні лапароскопічні операції генітального ендометріозу

Перинатальних втрат у групах дослідження не було. Середні показники маси тіла новонароджених дітей у ГП були достовірно нижчими (2389±123,54 г), ніж в ОГ та КГ ($p<0,05$). Середні показники маси тіла новонароджених ОГ (3386±117,34 г) та КГ (3496±47,65 г) між собою достовірно не розрізнялися ($p>0,05$). В асфіксії легкого ступеня народилося 10,0% малюків в ОГ, стільки ж – 10,0% – в ГП та дещо менше дітей – 5,0% – в КГ. В асфіксії середнього ступеня народилося 3,3% дітей від матерів ОГ та 20,0% дітей у ГП ($p>0,05$).

Середні органометричні параметри плацент після їх народження в ОГ відповідали нормативним показникам (маса – 523,6±11,23 г, площа материнської поверхні – 342,5±4,65 см^2, товщина – 37,8±0,17 мм) та не мали достовірної різниці з такими в КГ (529,4±13,59 г; 327,0±10,26 см^2, 37,0±0,57 мм, $p>0,05$). Тоді як у ГП зазначені показники були достовірно меншими від таких у ОГ і КГ (449,5±21,69 г, 284,1±19,03 см^2, 31,1±0,21 мм, $p<0,05$). ППК в ОГ дорівнював 0,153±0,021, що не мало достовірної різниці із таким у КГ – 0,159±0,009 ($p>0,05$). Про зниження питомого об'єму плацентарної тканини на одиницю маси тіла новонародженого у пацієнток ГП свідчить достовірно нижче середнє значення ППК в цій групі – 0,126±0,004 ($p<0,05$). Порушення цілісності материнської поверхні було виявлене в 15,0% спостережень виключно у ГП, що потребувало проведення ручного обстеження порожнини матки та видалення часточок децидуальної тканини ($p<0,05$). В ОГ та КГ зазначеного порушення не було. Про морфологічні зміни плацент свідчили петрифікати (17,5%) у пацієнток ОГ та у 10,0% – КГ. Тоді як у ГП свідченням виразніших морфологічних порушень у плацентах були: петрифікати (28,0%), інфаркти (28,0%) та ділянки крововиливів (36,0%), ($p<0,05$). Окрім цього, для плодових поверхонь плацент і плодових оболонок ГП в 28,0% випадків характерними були зеленуватий колір та просякнення меконієм ($p<0,05$).

Отримані дані свідчать про клінічну ефективність застосування у пацієнток, які перенесли прегравідарні лапароскопічні операції з приводу ендометріозу, методики базисного щоденного введення 100 мг інтравагінального мікронізованого прогестерону (Лютеїна). Вочевидь це забезпечує повноцінну плацентацію (маса та об'єм плацент відповідає таким у здорових жінок, ППК становить 0,153±0,021 та не відрізняється від показника КГ, $p>0,05$). Останнє, вірогідно, призводить до достовірно меншої у порівнянні з ГП частоти загрози переривання вагітності ($p<0,05$), практичної відсутності кров'яних виділень із статевих шляхів та ретрохоріальних гематом, обумовлених частковим відшаруванням хоріону. Лікування загрози переривання вагітності, що потребувало додаткового призначення прогестерону (200 мг на добу) у пацієнток ОГ, забезпечувало швидку, впродовж 3,5±0,4 діб і повну регресію клінічних проявів, на відміну від пацієнток ГП (17,5±1,0), в яких зареєстровані випадки рецидивів зазначених ускладнень.

Важливим ефектом профілактичного призначення прогестерону можна вважати нормальні показники кровообігу у пупковій артерії плода у переважної кількості пацієнток ОГ, за виключенням 7,1±1,02%, що достовірно не відрізнялося від показників у КГ (5,7±1,76%, $p>0,05$) та свідчило про нормальну функцію плаценти. Додатковим аргументом щодо справедливості цього твердження можна вважати мінімальну частоту розвитку плацентарної дисфункції у вагітних ОГ (5,0±0,25%), при достовірно вищих показниках в ГП (50,0±0,96%; $p<0,001$), а також більш сприятливі форми цього ускладнення.

Профілактичне призначення прогестерону в нашому дослідженні асоційовано з удвічі меншою частотою передчасних пологів (10,83 проти 22,5%), ($p<0,05$), оперативного розродження шляхом операції кесарева розтину (18,3 проти 47,5%), достовірно рідшим розвитком дискоординації пологової діяльності (4,17%) та інтранатального дистресу плода.

Відсутність перинатальних втрат, сприятливий стан новонароджених дітей від матерів ОГ, в тому числі достовірно вищі середні показники маси тіла новонароджених ОГ (3386±117,34), є також важливими аргументами на користь обраної профілактичної стратегії.

Висновки

Базисне використання інтравагінального мікронізованого прогестерону (Лютеїна) в дозі 100 мкг на добу у передгравідарному періоді та впродовж першого триместру вагітності сприяло покращенню плацентації, зниженню частоти розвитку гестаційних та акушерських ускладнень, а також покращенню перинатальних наслідків у пацієнток, які перенесли передгравідарне хірургічне лікування зовнішнього генітального ендометріозу.

Список литературы находится в редакции.

Лютеина
Микронизированный прогестерон
СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА

ВАГИНАЛЬНАЯ И СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ФОРМЫ ПРИМЕНЯЮТСЯ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ[1,2]

ТАБЛЕТКИ ВАГИНАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, болезненные менструации, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки, бесплодие, угроза выкидыша и привычные выкидыши, недостаточность лютеиновой фазы в перименопаузальный период, а также в заместительной гормональной терапии и программах искусственного оплодотворения. Концентрация прогестрона в тканях эндометрия, выраженная в нг/мг белка, выше после вагинального введения по сравнению с внутримышечным введением. В зависимости от потребностей организма, прогестерон постепенно высвобождается с эндометрия в систему кровообращения. Побочные реакции: в единичных случаях наблюдались сонливость, нарушение внимания и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные опухоли молочных желез. Регистрационное свидетельство: UA/5244/01/01.

ТАБЛЕТКИ СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, дисменорея, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки. При искусственном оплодотворении, бесплодии, связанном с лютеиновой недостаточностью, привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта, в перименопаузальный период, при вторичной аменорее, для предотвращения гипертрофии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например, ЗГТ). Не оказывает маскулинизирующего, вирилизирующего, кортикоидного и анаболического действия. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в пределах 12—15 нг/мл, что отвечает физиологической ранней лютеиновой фазе, достаточная для осуществления секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение концентрации и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период кормления грудью, злокачественные опухоли молочных желез и репродуктивной системы, когда не определены причины кровотечения из половых органов. Регистрационное свидетельство: UA/5244/02/01.

ADAMED
POLSKA INNOWACJA

Производитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АО, Польша.
Заявитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Представительство в Украине:
01015, г. Киев, ул. Редутная, 10
Тел./факс: +38 044 280 57 16, 280 57 84

1. Инструкция по применению препарата Лютеина: таблетки вагинальные.
Инструкция по применению препарата Лютеина: таблетки сублингвальные.
2. Шурпяк С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов; Здоровье женщины, №10 (86), 2013.
3. Согласно данным розничного аудита системы исследования рынка «Фармэксплорер» от 20.05.2014.
4. Professor Tomasz Paszkowski, M.D., Ph.D. Evaluation of Tolerability of Natural Progesterone Administered Intravaginally during the First Trimester of Pregnancy. Women health, №1 (87), 2014.
Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.
Информация предназначена для профессиональной деятельности специалистов охраны здоровья.