

## Хай живе життя!

## Нове в лікуванні загрозливого та звичного викидня.

## Міжнародна експертиза\*



**Світлана Жук**

д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Тема втрати дитини під час вагітності в результаті викидня, замерлої вагітності чи передчасних пологів продовжує залишатися табуованою в суспільстві. Жінки, що перенесли втрату вагітності, переживають емоційний стрес із широким спектром почуттів. Причиною цього може бути стигма, почуття сорому і провини, що чинить неабиякий вплив на психологічний стан жінок. Багато пацієнок, які втрачають дитину під час вагітності, можуть відновлювати своє душевне здоров'я протягом місяців чи років, навіть після того, як врешті-решт вони народжують здорових дітей.

Чи не найяскравіше і точніше стан, який відчуває жінка після втрати вагітності, відобразила у своїх роботах всесвітньо відома Фріда Кало. Самобутні картини мексиканської художниці складно сплутати з творами інших митців. Здебільшого вони автобіографічні, адже, як казала сама Фріда Кало: «Я пишу себе, тому що багато часу проводжу на самоті».

Однак, увагу приваблюють не лише картини Фріди, а й її насичене життя, що було сповнене безмежним болем і нескінченною любов'ю, ні з чим не порівняними відчаєм і надією.



Рис. 1. «Viva la vida!» (Хай живе життя!)

Цю картину Фріда Кало написала за 8 днів до смерті

«Viva la vida!» (Хай живе життя!, рис. 1) — своїй останній картині Фріда дала саме цю назву. І дійсно, хай живе життя! Неймовірна, пристрасна й непоборна жага Фріди до життя та кохання спонукає нас захоплюватись нею й сьогодні. Фріда була безмежна як весь світ — якщо любити, то до останнього, якщо творити, то віддаючи всю себе — абсолютна, надихаюча відвертість. Вона вміла насолоджуватись всіма кольорами світу, незважаючи на

біль, що переслідував її все життя.

Одна з трагічних сторінок життя Фріди пов'язана з її нездійсненою мрією народити дитину. Фріда перенесла кілька викиднів. Присвячені цьому періоду автопортрети сповнені самотністю і болем. Згодом їх починають прикрашати мавпочки (рис. 2). Вони просто сидять поруч. Звірі замінюють її дітей, мистецтво заповнює порожнечу. Приклад Фріди втілює

\* Виступ під час конференції «Бути жінці здоровою — це природно», 5–6 жовтня 2024 року, м. Київ





Рис. 2. Автопортрет Фріди Кало з терновим намистом

безліч схожих історій страждань жінок через проблему нереалізованого материнства.

Психологічні наслідки викидня пов'язані з високим рівнем тривоги, депресії, посттравматичного стресового розладу та самогубств.

Картина «Лікарня Генрі Форда» або «Літаюче ліжко» (рис. 3) — одна з найвідоміших найбільш сумних робіт художниці та одна з найшокуючих у світі, створена внаслідок пережитої трагедії. Незважаючи на важкі проблеми зі здоров'ям через пережиту аварію, Фріда Кало не втрачала надії виносити і народити дитину. Влітку 1932 року художниця дізналася про чергову вагітність і згідно порад лікарів дотримувалася постільного режиму. Та незважаючи на це, все одно стався викидень. У картині «Поранений олень» (рис. 4) Фріда ділиться своїм болем, який вона передає не лише як фізичне почуття, а й як емоційне страждання.

## Чому трапляється викидень?

Arri Coomarasamy, професор гінекології Бірмінгемського універ-



Рис. 3. Картина Фріди Кало «Лікарня Генрі Форда» або «Літаюче ліжко»



Рис. 4. Картина Фріди Кало «Поранений олень»

ситету і директор Національного центру "Tommy's" з дослідження викиднів підкреслює, що жінки, які перенесли втрату вагітності, знову і знову шукають відповіді на запитання:

- Чому це сталося?
- Чи станеться це знову?
- Що можна зробити, щоб запобігти цьому в майбутньому?

Існує думка, що викидень — це природний спосіб переривання вагітності, яка є ненормальною, бо існує генетична проблема у плода. Ця ідея глибоко помилкова. Насправді дійсно деякі викидні відбуваються через проблеми з плодом, проте багато викиднів трапляються і при нормальних вагітностях.





**Можливими причинами переривання вагітності є:** патологія ендометрію, гормональні розлади, антифосфоліпідний синдром тощо. Викидням, що відбуваються з цих причин, потенційно можна запобігти (рис. 5).

## Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком викидня

**Існують певні чинники, пов'язані з викиднем:**

- вік жінки — чим більше років, тим вищою є ймовірність викидня;
- вік чоловіка, особливо старше 40 років;
- надто мала, або занадто велика маса тіла жінки;
- стиль життя: паління, вживання алкоголю, робота в нічну зміну тощо;
- вплив навколишнього середовища: забруднення повітря, вплив пестицидів тощо.

Ці чинники не є безпосередньою причиною викидня, втім збільшують його ризик.

## Чи може викидень статися знову?

Ризик того, що викидень може трапитися повторно, напряму залежить від кількості попередніх втрат вагітності:

- якщо викидень трапився вперше — ризик повторного викидня становить близько 10 %;

- один викидень в анамнезі — ризик повторного викидня збільшується до 20 %;
- два викидні в анамнезі — ризик повторного викидня збільшується до 30 %;
- за наявності трьох-чотирьох викиднів в анамнезі — ризик повторного викидня сягає близько 40 %.

Далі ризик викидня збільшується відповідно до додаткової кількості попередніх викиднів.

## Можливі наслідки повторних викиднів

Жінка, яка перенесла викидень, в подальшому має підвищений ризик:

- передчасних пологів;
- затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода;
- мертвонародження.

Тому, необхідним є проведення додаткових досліджень, аби зрозуміти причинно-наслідкові зв'язки. В той же час важливо усвідомлювати, що перераховані ризики зростають, тож жінки потребують належної прегравідарної підготовки, ретельного спостереження протягом вагітності та пологів і, за необхідності, застосування підтримки лютеїнової фази, усунення симптомів загрозливого викидня і профілактики передчасних пологів. При цьому варто пам'ятати, що **єдиним клінічно значущим критерієм ефективності зберігаючої терапії є народження живої дитини!**

## Фактори ризику і роль прогестерону

**Основні фактори ризику з невиношування та недоношування вагітності:**

- кровотеча на ранніх термінах вагітності підвищує ризик мимовільного викидня [Coomarasamy A., Gallos I. D. et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care, Lancet, 2021];
- звичне невиношування: у жінок з  $\geq 3$  викиднями в анамнезі ризик викидня за наступної вагітності перевищує 40 % [van Oppenraaij R. H., Jauniaux E., Christiansen O. B., Horcajadas J. A., Farquharson R. G., Exalto N.; ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. Hum Reprod Update, 2009 Jul-Aug; 15(4):409-21];
- ризик передчасних пологів демонструє біологічний градієнт із найвищим показником у жінок із трьома або більше попередніми викиднями [Coomarasamy A. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol 2020; S0002-9378(19)32762-0; Quenby S. et al., 2021].

Arri Coomarasamy, професор гінекології Бірмінгемського університету, директор Національного центру Tommy's з дослідження викиднів стверджує: «Приблизно в половині випадків причиною викидня може бути хромосомна або генетична проблема, проте інша половина — це втрата нормальної дитини і таким викидням потенційно можна запобігти» (<https://youtu.be/cumdm5DbjLM>).

**Застосовуючи зберігаючу терапію, варто пам'ятати про її мету:**

- усунення симптомів загрозливого викидня;
- профілактика передчасних пологів;
- вчасне народження живої дитини.



Повторюся, що **лише показник народження живої дитини може бути об'єктивним критерієм оцінки лікування!**

**Роль прогестерону на ранніх термінах вагітності** [Piette P. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020; 69: 13-29]:

- підготовка ендометрію до процесу імплантації;
- підтримка інвазії позаворсинчастого трофобласту в децидуальну оболонку шляхом інгібування апоптозу;
- зниження скорочувальної активності матки та збереження гестаційного мішка в її порожнині;
- модуляція імунної системи матері;
- пригнічення запальної реакції з боку плода;
- поліпшення матково-плацентарного кровообігу.

## Доказова база

Дослідження PROMISE і PRISM — два наймасштабніші рандомізовані клінічні випробування високої якості із застосуванням вагінального прогестерону у пацієнток з ризиком викидня. У дослідженні PROMISE брали участь асимптоматичні жінки з  $\geq 3$  викиднями невідстановленої етіології в анамнезі, а в дослідженні PRISM — жінки з вагінальною кровотечею в першому триместрі. Учасницям дослідження призначали Утрожестан дозою 400 мг 2 рази на добу (800 мг/добу). Кінцевою точкою дослідження була частота живонародження!

Дослідження PROMISE не мало достатньої статистичної потужності для достовірної оцінки ефекту в підгрупах, однак продемонструвало збільшення градієнту ефективності прогестерону залежно від кількості викиднів в анамнезі.

Не було жодних доказів будь-яких проблем з безпекою під час використання у першому триместрі мікронізованого вагінального прогестерону Утрожестан в дозуванні 800 мг/добу, молекулярна структура якого ідентич-



на ендогенному прогестерону [Coomarasamy A. et al., 2020].

В авторитетному журналі «The Lancet» було опубліковано серію публікацій з висвітленням результатів досліджень застосування прогестерону, заснованих на найкращих наявних доказах.

Тож, наразі лікування мікронізованим вагінальним прогестероном можна розглядати для безсимптомних жінок зі звичним невиношуванням вагітності і воно, ймовірно, буде більш ефективним у жінок з великою кількістю попередніх викиднів [Coomarasamy A. et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. Lancet, 2021 May 1;397(10285):1675-1682].

У незалежному рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні PRISM, що вивчало ефективність вагінального мікронізованого прогестерону у жінок з вагінальними кровотечами на ранніх термінах вагітності, доведено, що

застосування Утрожестану® достовірно підвищує частоту живонародження у жінок з кровотечею в I триместрі і викиднями в анамнезі (рис. 6).

### Міжнародні настанови з тактики ведення при загрозовому викидні:

- Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) NG 126 «Ектопічна вагітність і викидень» (2021);
- Квінслендська клінічна настанова «Втрата вагітності на ранніх термінах» (№ MN22.29-V6-R27) (2022).

### Міжнародні настанови з тактики ведення при звичному невиношуванні вагітності:

- оновлені рекомендації Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE) зі звичного невиношування (2022);
- настанова товариства акушерів і гінекологів Німеччини, Австрії і Швейцарії «Діагности-



ка та лікування жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями»(2022);

- настанова № 17 з тактики ведення при звичному невиношуванні вагітності Королівського Коледжу Акушерства і Гінекології Великобританії (2023).

Усі зазначені настанови мають спільну рекомендацію застосування вагінального прогестерону: жінки із загрозливим (вагінальна кровотеча та  $\geq 1$  викидня в анамнезі) та звичним викиднем ( $\geq 3$  викиднів в анамнезі і вагінальна кровотеча за поточною вагітністю) повинні отримувати **вагінальний мікронізований прогестерон 400 мг 2 рази на добу, починаючи з моменту появи вагінальної кровотечі до 16 повних тижнів вагітності**.

Нині не існує доказів ефективності інших форм прогестерону чи інших доз [National Institute for Health and Care Excellence updated the guideline «Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NG126)». Last update 24 November 2021].

Наприкінці 2018 року у Великобританії було впроваджено зміни клінічної практики щодо використання вагінального мікронізованого прогестерону для лікування загрози викидня.

Призначення прогестерону жінкам із кровотечами на ранніх термінах вагітності та викиднем в анамнезі призведе до появи в Об'єднаному Королівстві додаткових 8450 новонароджених на рік [tommys.org/about-us/charity-news/giving-some-pregnant-women-progesterone-could-prevent-8450-miscarriages-year-say-experts].

Австралія стала першою країною, в якій нова схема призначення препарату Утрожестан при загрозливому викидні вне-

сена в інструкцію застосування препарату відповідно до актуальних рекомендацій NICE з ведення пацієток із вагінальною кровотечею у I триместрі.

**Тож, показанням для призначення Утрожестану є лікування загрозливого викидня у жінок з вагінальною кровотечею в поточній вагітності та викиднями в анамнезі. Звичайна доза становить 400 мг двічі на добу (вранці та ввечері). Лікування слід розпочинати при перших ознаках вагінальної кровотечі у першому триместрі вагітності та продовжувати як мінімум до 16-го тижня.**

Цю інформацію необхідно довести до відома жінок з високим ризиком викидня, щоб забезпечити ухвалення спільного рішення та розглянути питання про призначення курсу лікування вагінальним мікронізованим прогестероном 400 мг двічі на день з моменту появи вагінальної кровотечі до 16 повних тижнів вагітності.

Відповідно до даних публікації в Британському медичному журналі (BMJ, 2022), лише вагінальний прогестерон пов'язаний зі зменшенням респіраторного дистресу новонароджених, неонатального сепсису, некротизуючого ентероколіту та нижчою кількістю переведень у відділення інтенсивної терапії новонароджених порівняно з контрольною групою.

Вагінальний прогестерон є найефективнішим засобом запобігання передчасним пологам для безсимптомних вагітних одним плодом, які належать до групи високого ризику [Care A. et al., 2022].

Згідно мета-аналізу 2021 року, використання вагінального мікронізованого прогестерону (Утрожестан) в першому триместрі у жінок із загрозливим ви-

киднем у терміні до 20 тижнів вагітності може знизити ризик прееклампсії на більш пізніх тижнях гестації [Wu H. et al., 2021].

**Чому більше не згадується дидрогестерон?**

Група з розробки настанов Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE) дійшла висновку, що наявні дані не доводять ефективності дидрогестерону, тому необхідні додаткові дослідження. На етапі обговорення до дизайну дослідження Kumar A. et al. (2014) з'явилися критичні коментарі, а за кілька тижнів після затвердження оновлених Рекомендацій ESHRE 2022 року це дослідження було офіційно відкликано у відповідь на запит Комітету з публікацій Американського товариства з репродуктивної медицини (ASRM) (дослідження, що було відкликано: Kumar A. et al. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1357-1363.e3.).

Здоров'я наступних поколінь — запорука надійного майбутнього України!

Рандомізовані клінічні дослідження за участю понад 8 000 пацієток продемонстрували ефективність та безпеку застосування вагінального мікронізованого прогестерону в капсулах щодо здоров'я новонароджених та немовлят. Наразі це — найвищий рівень доказовості!

**«Viva la vida!»**

**Хай живе життя!**

**Хай живе Україна!**

