

Ведення вагітності на тлі ретрохоріальної гематоми у I триместрі гестації (Огляд літератури)

Т.Г. Романенко, Г.М. Жалоба, Л.Ю. Стаселович, К.І. Вороніна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

У сучасній акушерсько-гінекологічній практиці проблема невиношування вагітності, одним із проявів якої є ретрохоріальна гематома (РХГ), не втрачає актуальності. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу даної проблеми, все ще залишається багато запитань, на які потрібно знайти відповіді.

Метою цього системного огляду стало висвітлення проблеми РХГ, етіологічних особливостей їхнього виникнення та важливості лікування задля уникнення розвитку подальших ускладнень і збереження та пролонгації вагітності. Розглядаються особливості діагностики та подальшої терапії основним патогенетично обґрунтованим лікарським засобом – мікронізованим прогестероном, що забезпечує раннє підтримання вагітності та зниження частоти розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, які об'єднуються у великі акушерські синдроми.

Проаналізовані дані сучасних світових досліджень свідчать, що саме прогестини (мікронізований прогестерон) мають бути препаратом вибору під час лікування невиношування вагітності, яка перебігає на тлі РХГ. Висновок групи експертів Європейського товариства репродукції людини й ембріології зі спеціальних питань ранньої вагітності (огляд досліджень за 28 років) полягає в наступному: у жінок із кровотечами в ранні терміни вагітності, з утворенням ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом підвищено ризик передчасних пологів, розвитку синдрому затримки росту плода, відшарувань плаценти у II та III триместрах. З метою профілактики передчасних пологів експерти рекомендують пролонгацію терапії мікронізованим прогестероном (200 мг на добу інтравагінально з ранніх термінів вагітності).

Під час діагностики РХГ тактика ведення повинна базуватися на терапії збереження вагітності та запобіганні її подальшим ускладненням. Висока ефективність мікронізованого прогестерону Утрожестан і гемостатичної терапії у лікуванні переривання вагітності, ускладненої РХГ, дозволяє пролонгувати вагітність і досягти сприятливих перинатальних наслідків. Відсутність побічних ефектів і добра переносимість розширюють можливість використання Утрожестану у жінок з РХГ у разі загрози переривання вагітності.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, невиношування вагітності, мікронізований прогестерон, великі акушерські синдроми, Утрожестан.

Ретрохоріальна гематома (РХГ) – це специфічний патологічний стан, що виникає на початкових стадіях вагітності (зазвичай у I триместрі). Виникає у результаті часткового відшарування хоріальної пластинки від децидуальної оболонки при генетично нормальному плідному яйці та проявляється у формі крововиливу та скупчення крові (гематоми) у ретрохоріальному просторі [1–3].

За даними УЗД частота РХГ у I триместрі коливається від 4 до 22% від числа всіх вагітностей [4], є знахідкою, що найбільш часто діагностують під час УЗД, особливо у пацієнток з кровотечами на ранніх термінах вагітності, та становить близько 18% всіх випадків кровотеч у I триместрі. Це призводить до невиношування вагітності (НВ), під яким

розглядають мимовільне передчасне переривання вагітності від запліднення до 37 тиж та яке залишається однією з найважливіших проблем сучасного акушерства та гінекології [5–9]. Незважаючи на досягнуті успіхи в останні роки в профілактиці, численні дослідження з етіології, сучасні методи лікування цієї патології, частота викиднів в Україні залишається стабільно високою та коливається від 8 до 20–25% від загальної кількості вагітностей [2].

Треба відзначити, що збільшення кількості викиднів призводить до зростання ризику НВ під час наступних вагітностей.

Незважаючи на виявлення деяких механізмів виникнення такого ускладнення у I триместрі вагітності, питання профілактики, лікування та подальшого ведення такої вагітності залишаються дискусійними, що свідчить про актуальність їхнього подальшого дослідження та розроблення нових ефективних методів терапії [7–8].

Діагностують РХГ, або субхоріальну гематому (СХГ), під час УЗД, та у 29% вона має безсимптомний перебіг. Інші 71% супроводжуються зовнішньою кровотечею. Від 8,9% до 23% вагітностей з РХГ закінчуються перериванням. У випадку пролонгування такої вагітності підвищується ризик неонатальних та материнських ускладнень: передчасних пологів – 16–19%, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – 7%, дистрес-синдрому новонародженого – 19%, відшарування плаценти, прееклампсії – 8% та ін. [7, 8]. Частота кесарева розтину у даного контингенту вагітних становить 27% [10].

Вважається, що причиною утворення РХГ є імунологічний конфлікт матері і плода, який пов'язаний з активацією імунomodulatory механізмів, що регулюються прогестероном. Дана гіпотеза підтверджується тим фактом, що РХГ значно частіше виявляють під час вагітностей, що настали з використанням медичних процедур (індукція овуляції, ЕКО) та супроводжуються різним ступенем лютеїнової недостатності [10–14].

На думку S. Crane та співавторів [15], СХГ є найпоширенішим відхиленням від фізіології у I триместрі за наявності живого ембріона, а під час близько 20–40% всіх вагітностей у цей період спостерігається кровотеча. Частота РХГ у групі жінок зі спонтанними викиднями становить 5,2% [16].

J. Leite та співавтори [17] провели дослідження, метою якого було оцінити результат вагітності, ускладненої дуже великою гематомою у I триместрі. З 8085 пацієнток, які пройшли ультрасонографічне обстеження у клініці в терміні вагітності 5–14 тиж, 30 мали «дуже великий» (понад 50% від плідного яйця) внутрішньоматковий крововилив. Ці 30 пацієнток були класифіковані відповідно до результату вагітності – нормального і несприятливого, віку матері, вагінальної кровотечі, гестаційного терміну на момент встановлення діагнозу гематоми, а також її розташування. Несприятливі наслідки фіксували у 46%, сприятливі – у 54%. Пацієнтки з несприятливими наслідками мали значно нижчий гестаційний термін на момент встановлення діагнозу – 7 тиж (від 5,7 до 8,4 тижня) порівняно з 8,4 тижня у пацієнток зі сприятливими наслідками (від 6,2 до 14 тиж) [17].

V. Soldo та співавтори [3] провели дослідження, метою якого було оцінити частоту РХГ у групі жінок із загрозою викидня і вивчити питання щодо можливого взаємозв'язку па-

ритету, попередніх викиднів, розміру, локалізації гематоми і тривалості вагінальної кровотечі з результатом вагітності. За даними УЗД вагінальна кровотеча і РХГ за наявності живого ембріона спостерігалися у 45 (5,2%) учасниць даного дослідження. До контрольної групи увійшли 807 жінок у той самий гестаційний період, з вагінальною кровотечею, але без сонографічно підтвердженої РХГ. Висока частота мимовільних викиднів була зафіксована у пацієток із РХГ, локалізованою по задній стінці матки, і з повторними кровотечами, при цьому розмір гематоми не впливав на частоту спонтанного викидня [3].

Кровотечі під час вагітності актуалізують проблему перебігу як поточної вагітності, так і перспектив подальших. Інвазія цитотрофобласта – це дуже складний процес, який сформувався за тисячі років еволюції, і його молекулярні механізми тільки починають осягати. Найважливішими періодами інвазії трофобласта є перша (6–8-й тиждень) і друга (16–18-й тиждень) хвиля. Крім того, з'являються докази, що наявність РХГ у I триместрі вагітності є не фактором розвитку первинної плацентарної дисфункції, а її проявом, який призводить до порушень гемодинаміки і мікроциркуляції у системі мати–хоріон–ембріон [18].

Відшарування хоріона на ранніх термінах вагітності, як правило, є наслідком ендотеліопатій, імунологічних, імуногенетичних, гемостазіологічних або гормональних порушень.

Згідно із сучасними уявленнями, структурна готовність плацентарного кровообігу визначається ступенем інвазії клітин позаворсинчастого цитотрофобласта у стінці спіральних артерій плацентарного ложа, тобто у зону анатомічного контакту міжворсинчастого простору плаценти і підлеглого ендометрія матки. До 8–10 тиж гестації відбувається перша хвиля інвазії позаворсинчастого цитотрофобласта у плацентарне ложе, яка протягом 8–12 тиж поширюється на ендометріальні сегменти спіральних артерій і зумовлює формування постійного матково-плацентарного кровообігу, адекватного потребам ембріона. Патологію гестаційної перебудови спіральних артерій плацентарного ложа пояснюють неповною трансформацією ендометрія чи недостатньою інвазією цитотрофобласта, активність якого передусім залежить від гормональних взаємовідносин. Якщо ці порушення спостерігаються під час першої хвилі, то виникає відтермінування початку матково-плацентарного кровообігу, утворюються ділянки некрозів в ендометрії, аж до повного відмежування якриних ворсин від плацентарного ложа з виникненням РХГ, кровотечі та загибелі ембріона [19].

Основною патогенетичною ланкою і фактором виникнення кровотечі до 12 тиж вагітності є недостатня цитотрофобластна інвазія. Отримані морфологічні дані свідчать про те, що матково-плацентарний кровообіг формується зі спіральних артерій на 5–7 тиж гестації, коли компоненти ворсин не готові до прийому артеріальної крові і це пошкоджує трофобласт, оскільки, крім кисню, кров приносить вільні радикали. Це є причиною розвитку «хибного кола»: порушення гормонпродукувальної та протеїнпродукувальної функції плаценти, патологічної трансформації васкулогенезу у ангиогенез, що призводить до плацентарної дисфункції [18].

У розвитку гематом важливе значення мають наступні фактори [20]:

- імунологічні причини (переважання Th-1-відповіді);
- порушення згортання крові у матері (спадкові та набуті тромбозів – поліморфізм гена MTHFR, поліморфізм гена PAI-1, анти-ХГЛ-сенсibiliзація, антифосфоліпідний синдром), хронічний ДВС-синдром;
- травма;
- виражена артеріальна гіпертензія у матері;
- бактеріально-вірусна інфекція;
- хронічний ендометрит;
- сумісність подружжя за HLA-антигенами II класу.

Вважається, що причиною утворення РХГ є імунологічний конфлікт матері й плода, пов'язаний з активацією імуномодулювальних механізмів, які опосередковуються прогестероном. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що РХГ значно частіше виявляють під час вагітностей, які розвиваються з використанням медичних процедур, таких, як індукція овуляції й екстракорпоральне запліднення, і зазвичай супроводжуються лютетіновою недостатністю різного ступеня.

Патогенетичний механізм розвитку РХГ (ампутація децидуальних судин, що призводить до субхоріонічної кровотечі та появи гематоми) є, по суті, імунним механізмом, який залежить від активації Т-хелперів 1-го типу (Th-1). У той самий час механізми, які протидіють внутрішньосудинній коагуляції крові у децидуальних судинах і їхній «ампутації», регулюються активністю Т-хелперів 2-го типу (Th-2). Ендотеліальні клітини у результаті активації інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерферону- γ (ІФН- γ), вивільняють протромбін, яка перетворює неактивний протромбін на тромбін. Далі тромбін стимулює синтез ІЛ-8 в ендотеліальних клітинах, що сприяє залученню у цю ділянку поліморфноядерних лейкоцитів. Лімфоцити руйнують ендотеліальні клітини, активовані ІЛ-1, ФНП- α та ІФН- γ , що призводить до запуску коагуляції у судинах децидуальної оболонки. У нормі ця коагуляція запобігає дії ІЛ-4 і ІЛ-10, які пригнічують активність ендотеліальної протромбінази, стимульованої цитокинами [20].

У зоні відшарування хоріона і гематоми виявляють ділянки гіперперфузії, відкладення фібрину, процеси активації фібринолізу, ділянки тромбозу, інфаркти плаценти, васкуліти.

Установлено, що РХГ є предиктором ембріофетальних втрат та перинатальних ускладнень.

РХГ, діагностована при УЗД у I триместрі, описана у 4–22% від числа всіх вагітностей [3]. Низка дослідників сходиться на думці, що невеликі безсимптомні СХГ погіршують виживання вагітності [21]. На думку інших [3, 4, 9, 19, 22], вагітність із РХГ завершується викиднем у високому відсотку випадків, у разі ж пролонгування вагітності пацієнтки з РХГ мають вищий ризик розвитку материнських і неонатальних ускладнень: ЗРП, мертвородження, передчасного розриву плодових оболонок, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, передчасних пологів, дистресу плода та аспірації меконієм – тобто великих акушерських синдромів [9, 22–25].

Кровотеча під час першої вагітності з утворенням РХГ підвищує ризик передчасних пологів у 22–27 тиж із 2,4 до 8%, у 28–31 тиж – удвічі, у 32–36 тиж – теж у 2 рази. Також необхідно відзначити зростання ризику відшарування нормально розташованої плаценти. Останні дослідження свідчать про те, що ускладнення РХГ першої вагітності підвищує цей ризик із 2,2 до 5,8%, а ризик передчасних пологів – у 2 рази [5].

Одними з перших дослідників, які присвятили науковій праці РХГ, були S. Nagy та співавтори. У 2003 р. в журналі *Obstetrics & Gynecology* була надрукована стаття «Клінічне значення субхоріальних і ретроплацентарних гематом у I триместрі вагітності» [8]. В ній описано дослідження, куди увійшли 6675 пацієток, у 182 з яких були діагностовані РХГ (при цьому у 71% випадків РХГ супроводжувалася зовнішньою кровотечею, у 29% спостерігали безсимптомний перебіг). Результати дослідження продемонстрували, що у пацієток із РХГ був вищим ризик спонтанних абортів (18 проти 9,5%), прееклампсії (відносний ризик (ВР) 4,0; 95% довірчий інтервал (ДІ): 2,4–6,7), відшарування плаценти (ВР 5,6; 95% ДІ: 2,8–11,1), передчасних пологів (ВР 2,3; 95% ДІ: 1,6–3,2), ЗРП (ВР 2,4; 95% ДІ: 1,4–4,1), народження дітей з низькою масою тіла (3272 проти 3740) [43]. У 2005 р. S. Nagy продублював свої результати [7] (табл. 1).

Багато з цих ускладнень зумовлені порушеннями плацентарної гематоми може слугувати раннім УЗ-маркером аномальної або прееклампсії, яка, як відомо, є наслідком порушеної інвазії трофобласта [8, 20, 26]. Передчасні

Взаємозв'язок між наявністю гематом у I триместрі вагітності й ускладненнями вагітності та пологів [7, 8, 20]

Показник	Частота народження при вагітності, ускладненій гематомою, %	Частота народження при вагітності у загальній популяції (контроль), %	ВР (95% ДІ)
Ускладнення вагітності: гіпертензія	15,5	7,5	2,1 (1,5–2,9)
пreekлампсія	8,0	2,0	4,0 (2,4–6,7)
гестаційний діабет	9,1	9,3	0,98 (0,6–1,5)
відшарування плаценти	4,8	0,9	5,6 (2,8–11,1)
передчасні пологи			2,3 (1,6–3,2)
Спосіб розродження: вакуум-екстракція	7,5	3,9	1,9 (1,1–3,2)
кесарів розтин	27,3	19,6	1,4 (1,1–1,8)
Ускладнення для плода: ЗРП			2,4 (1,4–4,1)
дистрес плода			2,6 (1,9–3,5)
забарвлення навколоплідних вод меконієм			2,2 (1,7–2,9)
Ускладнення III періоду пологів: затримка частки плаценти або її фрагментація	13,9	4,3	3,2 (2,2–4,7)
інструментальне або ручне обстеження порожнини матки	13,9	4,9	2,8 (2,0–4,1)
ручне видалення посліду	8,0	2,3	3,4 (2,1–5,8)

Таблиця 2

Дані мета-аналізу досліджень, які порівнюють результати вагітностей, ускладнених наявністю РХГ та за її відсутності [7, 8, 20]

Результат вагітності	Частота, %	ВШ	95% ДІ
Мимовільний аборт	8,9–17,6	2,18	1,29–3,68
Завмерла вагітність	0,9–1,9	2,09	1,20–3,67
Передчасні пологи	10,1–13,6	1,40	1,18–1,68

пологи – найбільш вивчений результат вагітності у пацієнок із гематомами (табл. 2).

Припускають, що локалізація крові спричинює механічне подразнення маткових м'язів і, таким чином, стимулює розвиток переймів. Інший можливий механізм розвитку передчасної активності матки – бактеріальна колонізація гематоми та виділення ендотоксину з подальшим синтезом простагландинів. Так, за даними Н. Seki та співавторів (1998), 77% вагітностей з персистуючою РХГ завершилися пологам до 37-тижневого терміну, при цьому у 27,3% випадків спостерігався хоріоамніоніт [27]. Виявлено більш ніж п'ятиразове підвищення ризику відшарування плаценти у пацієнок із РХГ, частота якого коливається від 0,7 до 3,6% (ВШ 5,71; 95% ДІ: 3,91–8,33). Ймовірно, що наслідком відшарування плаценти у цих пацієнок може бути виникнення гематоми, а не її наявність. Цікаво, що у пацієнок із гематомою частіше виявляють не тільки передчасне відшарування плаценти, але й її аномальне прикріплення. Даний факт підтверджують повідомлення про високу частоту ручного відділення й видалення плаценти у пацієнок із гематомами [8, 20, 28]. Це може відображати здатність гематоми порушувати процес нормальної плацентації, або ж результатом порушеної плацентації може бути саме виникнення гематоми. Пацієнтки з РХГ становлять групу підвищеного ризику із ЗРП. Цей факт знову ж підтверджує теорію про те, що аномальна плацентація може зумовлювати як формування РХГ, так і ЗРП [20].

Отже, контраверсії навколо ролі РХГ у гестаційному процесі залишають цю тему відкритою для обговорення.

У 1981 р. М. Mantoni і J.F. Pedersen уперше описали ехографічні характеристики РХГ як анехогенної ділянки серпоподібної форми між хоріальною оболонкою і міометрієм.

Картина УЗД вельми специфічна – на периферії нормально-го плідного яйця виявляється гіпоехогенна або анехогенна ділянка між хоріоном і децидуальною оболонкою. Ця ділянка займає частину окружності плідного яйця і має характерний вид серпа. В анехогенній ділянці можуть виявляти слабкі ехосигнали, що відображають утворення згустку крові [29].

Розрізняють гестаційно ранні (5–7-й тиждень) і гестаційно пізні (8–11-й тиждень) РХГ. Маленькими вважаються гематоми, що не перевищують 20% розміру плідного яйця, великі перевищують 50%. Несприятливий прогноз – у разі великих РХГ з корпоральною локалізацією [7, 8, 20].

Значно погіршує шанси на благополучне завершення вагітності поєднання загрози її переривання з розвитком РХГ.

Важливими прогностичними ознаками є локалізація, розміри й обсяг РХГ. Зіставлення клінічних симптомів з даними УЗД у жінок із частковим відшаруванням хоріона дозволило виділити наступні особливості перебігу вагітності. Так, симптоми загрозливого викидня, які проявляються боєм внизу живота, є найбільш характерними для корпорально розташованої гематоми. У свою чергу, супраперікальне відшарування хоріона супроводжується переважно кров'яними виділеннями зі статевих шляхів [29].

При УЗ-виявленні картини гематоми відображають у протоколі наступні моменти, виключно важливі для визначення прогнозу і тактики ведення вагітності, а також оцінки динаміки виявленої патології:

- 1) локалізацію щодо стінок порожнини матки;
- 2) обсяг;
- 3) будову (наявність або відсутність згустків крові);
- 4) поширеність – ступінь відшарування ембріонального об'єкта від плодівмістилиця;
- 5) стан міометрія.

Динаміку слід оцінювати за всіма п'ятьма параметрами з інтервалом у 2–3 дні [30].

За даними А. Chhabra та Е.С. Lin [24], СХГ є найпоширенішим УЗ-відхиленням за наявності живого ембріона, яке спричинює вагінальну кровотечу у 25% жінок протягом першої половини вагітності. Сонографічна візуалізація гематоми з констатацією цього факту дуже важлива, тому що вагітні з діагностованою гематомою мають гірший прогноз, ніж жінки без неї [24]. Наявність сонографічно підтвердженої СХГ збільшує ризик викидня, мертвородження, відшарування плаценти і передчасних пологів, за даними деяких авторів, до 50% [19].

Прагнення знизити перинатальну захворюваність і смертність при синдромі втрати плода стало приводом для пошуку основних принципів ранньої профілактики, своєчасної діагностики та адекватної терапії ускладнень вагітності [31–39].

У даному випадку набуває особливого значення проблема вибору патогенетично обгрунтованого лікування загрози переривання вагітності, що ускладнилася відшаруванням хоріона, можливість прогнозування несприятливих акушерських і перинатальних наслідків та їхня своєчасна корекція.

Значний інтерес представляє порівняння тактики ведення пацієнток із РХГ в Україні з менеджментом РХГ у США та деяких європейських країн. Результати такого порівняння засвідчили, що у нашій країні перевага віддається проведенню інтенсивної терапії: 35% жінок із гематомами одночасно отримують від 2 до 3 гестагенних препаратів з моменту появи перших скарг. Водночас у багатьох інших країнах вважають за краще відмовитися від терапії при першій вагітності на ранніх термінах гестації за відсутності верифікації виникнення причини кровотечі. Винятками є вагітності після ДРТ, де використовується тільки один гестаген. Порівняння кількості втрат за наявності РХГ не має істотних відмінностей. Однак необхідно відзначити більшу кількість замерлих вагітностей із відстроченою діагностикою цього стану. До того ж в Україні оцінюються ризики пізніх ускладнень, є недостатнім моніторинг станів ембріона і плода [18, 40].

Дії лікаря полягають у проведенні не тільки вторинної, а й третинної профілактики. Під час діагностики РХГ тактика ведення повинна базуватися на терапії гестагенами з метою збереження вагітності та запобігання її подальшим ускладненням.

Еволюція РХГ може відбуватися двома шляхами: або гематома поступово повністю розсмоктується і вагітність розвивається нормально, або її обсяг збільшується і поступово відокремлює плідне яйце від децидуальної оболонки, що призводить до загибелі ембріона. В усіх випадках зі збереженням вагітності ознаки сприятливої еволюції гематоми спочатку спостерігаються при УЗД і полягають у припиненні її збільшення. Як правило, ці позитивні зміни відзначаються вже на першому тижні терапії, і повторний УЗ-огляд через два тижні підтверджує резорбцію гематоми. Клінічний симптом – кровотеча – також зменшується. Очевидно, що зменшення кровотечі позитивно впливає на подальший перебіг вагітності, оскільки при цьому припиняється відділення плідного яйця від децидуальної оболонки, спричинене механічним впливом скупчення крові в гематомі.

Цікавим спостереженням при вагітностях зі сприятливою еволюцією є виявлення колірною доплерівського сигналу у ділянці гематоми, який відображає відновлення кровотоку у судинах децидуальної оболонки, тобто її ревазуляризацію. Привертає на себе увагу ціла низка трансформацій, що відбуваються протягом фази децидуальної ревазуляризації у ділянці гематоми. Після первинного утворення кров'яного згустку у судинах характерна картина судинної мережі з ознаками «судинних озер» змінюється регулярною судинною мережею. І, нарешті, після того, як хоріон потрапляє до децидуальної оболонки матки, процес відновлення цілком завершується.

В основі такого сприятливого феномена, як відновлення кровотоку у судинах децидуальної оболонки у ділянці гематоми, ле-

жать два основних механізми, що контролюються прогестероном:

1) переривання імунного процесу, пов'язаного з ампутацією децидуальних судин, за рахунок зниження рівнів цитокинів, які беруть участь у вивільненні протромбінази (ІЛ-1, ФНП-α і ІФН-γ), й активації поліморфноядерних лейкоцитів (ІЛ-8), а також підвищення рівнів регуляторних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10), які протидіють руйнуванню децидуальних ендотеліальних клітин за участю поліморфноядерних лейкоцитів;

2) відновлююча дія прогестерону на судини, яка сприяє ревазуляризації уражених ділянок [20].

Відомо, що у період гестації будь-який препарат є потенційно небезпечним як для плода, так і для матері. Саме тому проблема безпеки застосування прогестагенів під час вагітності є вкрай актуальною. Прогестерон – гормон, який продукують яєчники, плацента і залози. Усі препарати, що містять синтетичні прогестагени, слід називати прогестинами. Жоден прогестаген не може замінити плаценту, яка є джерелом ендогенного прогестерону після 12–16 тиж вагітності. Процес формування матково-плацентарного кровообігу – основи сприятливого перебігу вагітності – є прогестеронозалежним. На сьогодні на фармацевтичному ринку України представлений дуже широкий спектр прогестинів. Вибір конкретного препарату визначається його безпекою та доведеною ефективністю.

В ідеалі слід було б призначати прогестерон з метою первинної профілактики за 2–3 міс до планованої вагітності. З цією метою у клінічній практиці ми використовуємо препарат мікронізованого прогестерону (МП) Утрожестан, який застосовують вагінально. Інтравагінальний шлях введення Утрожестану створює умови для повноцінної імплантації й нормалізації імунного статусу пацієнтки за рахунок вироблення прогестерон-індукованого блокувального фактора. Правильна повноцінна імплантація попереджає розвиток РХГ.

Препарат Утрожестан має найпереконливішу доказову базу і застосовується в усіх розвинених країнах світу. Перевагами вагінального прогестерону є адресна доставка до органів-мішеней, забезпечення стабільного гормонального фону у сироватці крові, відсутність генотоксичності, можливість застосування у жінок із екстрагенітальною патологією. Відповідно до результатів опитування експертів із безплідності та збереження вагітності, понад 90% призначень гестагенів становлять вагінальні форми прогестерону, лідером серед яких є Утрожестан, а частка пероральних гестагенів становить 10% (!) від усіх призначень [18].

Утрожестан досягає максимальної концентрації у плазмі крові вже через 1–3 год у разі інтравагінального введення. Побоювання щодо неефективності інтравагінального шляху застосування Утрожестану за наявності кров'янистих виділень є абсолютно безпідставними [40].

В одному з клінічних досліджень, яке включало 298 жінок із клінічними ознаками загрози абортів та виявленими гематомами (192 жінки, 64,4%), доведено, що застосування Утрожестану зменшує розміри РХГ та ретроамніальних гематом вже через 7–10 днів після призначення препарату у 84,3% вагітних. Дослідження ще раз підтвердило, що ефективність застосування МП є досить високою, оскільки в усіх жінок, за винятком трьох, вагітність була збережена та завершилась народженням дітей. Пологи були своєчасними у 270 жінок, передчасними – на 32–36-у тиж – у 25 (8,5%). Усі діти живі, ростуть і розвиваються відповідно до віку. У двох жінок вагітність завершилася у терміні 7–8 тиж, в одній вагітній стався пізній мимовільний викидень на тлі розвитку хоріоамніоніту у 19–20 тиж [40].

Дозу Утрожестану необхідно визначати індивідуально і виходити з клінічних проявів. Максимальна доза препарату може досягати 800 мг. З профілактичною метою Утрожестан рекомендовано використовувати у дозі 200–400 мг. Важливо нагадати про необхідність поділу добової дози на 2 вживання:

Ускладнення вагітності, що виникли після виписки вагітних зі стаціонару після терапії РХГ Утрожестаном і гемостатиками [42]

Ускладнення	Кількість пацієнок, n (%)
Загроза переривання вагітності у різні терміни	4 (8)
Порушення матково-плацентарного кровообігу	1 (2)
ЗРП у 33 тиж (у 36 тиж –діагноз знятий)	1 (2)
Прееклампсія (легка, середня)	1 (2)
Артеріальна гіпертензія	1 (2)
Набряки вагітних	1 (2)

ранкове і вечірнє (по 100–200 мг). Ураховуючи стресогенні фактори, що супроводжують НВ (стрес матері зумовлює підвищення рівня кортизолу у сечі та пов'язаний зі збільшенням ризику переривання вагітності у 2,7 разу), не слід забувати про ще один не менш важливий ефект Утрожестану: анксиолітичну дію. З цієї метою доцільно призначити 400 мг Утрожестану вагінально та 200 мг перорально на ніч для посилення анксиолітичного ефекту.

У разі необхідності можливе розділення застосування Утрожестану на вагінальне вранці і пероральне ввечері, оскільки цей препарат зареєстрований для вагінального і перорального застосування в одній формі випуску, що дуже зручно і економічно вигідно для пацієнтки. Згідно з результатами досліджень, натуральний МП швидко і в достатній кількості абсорбується. Доведено первинне проходження прогестерону у разі вагінального введення через матку, що створює високі концентрації прогестерону в ендометрії, – так званий прямий вплив на ендометрій (малюнок).

Отже, слід підкреслити, що вагінальний шлях уведення препарату має низку переваг:

- таргетна доставка в орган-мішень – матку (минаючи печінку);
- прямий вплив на ендометрій;
- досягнення синхронної трансформації у вікно імплантації.

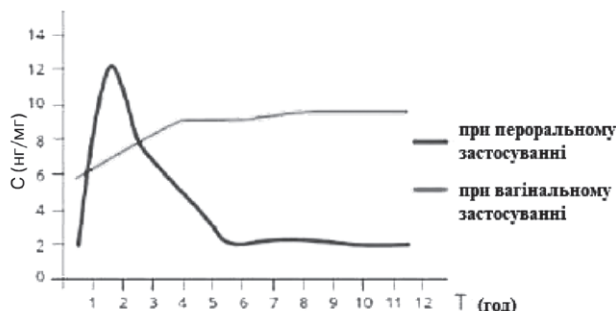
У 2016 р. були опубліковані результати дослідження ефективності використання МП Утрожестан і консервативного гемостазу у 43 пацієнок, вагітність яких ускладнилася РХГ із загрозою переривання [42]. Показано високу ефективність застосування Утрожестану і гемостатичної терапії у лікуванні переривання вагітності, ускладненої РХГ. З 43 жінок одна була вагітна двійнею, ще одна завагітніла після застосування ДРТ. Розміри гематом становили від 5 до 30 мл (у середньому – 8–10 мл), у двох хворих розмір гематом досягав 60–70 мл. У комплексній терапії, яка включала транексамову кислоту та спазмолітики, основну роль відігравав Утрожестан у дозі від 400 до 600 мг (доза підбирали індивідуально).

З початком терапії кровотеча припинилася у перший день у 10 (23%) осіб, в інших вагітних вона зменшилася і мала різну тривалість. Через тиждень кров'яністі виділення залишилися у 4 (9%) жінок, біль турбував 5 (12%), поєднання двох симптомів спостерігалось у 3 (7%) жінок. За даними УЗД відзначали позитивну динаміку: зменшення гематоми, термін вагітності відповідав терміну гестації і прогресував. Гіпертонус зберігався у 5 (12%) пацієнок. Мимовільними викиднями закінчилися 2 вагітності, але слід зазначити, що РХГ у цих хворих була об'ємом 60–70 мл. У решти жінок загроза переривання вагітності була попереджена, результати вагітності виявилися позитивними. Отже, вагітність збереглася у 41 (95%) жінки, що з позитивною динамікою були виписані зі стаціонару під спостереження лікарів жіночої консультації.

Подальші ускладнення вагітності виникли у 9 (21%) пацієнок, але будь-яких клінічних значущих серед них не було (табл. 3).

Усі інші вагітності учасниць цього дослідження завершилися наступним чином:

- викидень – 1 (2%);



Концентрація прогестерону при різних шляхах введення (С – концентрація, нг/мл; Т – час, год)

- передчасні пологи – 1 (2%);
- вчасні пологи – 39 (95%).

Маса тіла новонароджених становила 2600 г і 2200 г у двійні, при передчасних пологах – 2450 г, у решти – понад 3000 г. За шкалою Апгар новонароджені були оцінені у 8–10 балів (1 випадок – 6 балів).

Отже, Утрожестан має виражену токолітичну дію і пролонгує вагітність без пошкоджувальної дії на плід. Збереження і сприятливий розвиток вагітності були відзначені у 40 (93%) із 43 учасниць дослідження. Частота мимовільних викиднів у вагітних із РХГ, пролікованих Утрожестаном і гемостатиками, становила 7% [42].

ВИСНОВКИ

1. Висновок групи експертів зі спеціальних питань ранньої вагітності Європейського товариства репродукції людини й ембріології (огляд досліджень за 28 років) полягає у наступному: у жінок із кровотечами в ранні терміни вагітності, з утворенням ретрохоріальної гематоми (РХГ) та ретроплацентарних гематом підвищено ризик передчасних пологів, розвитку синдрому ЗРП, відшарувань плаценти у II та III триместрах. З метою профілактики передчасних пологів експерти рекомендують пролонгацію терапії мікронізованим прогестероном (МП) – 200 мг на добу інтравагінально з ранніх термінів вагітності.

2. Під час діагностики РХГ тактика ведення повинна базуватися на терапії збереження вагітності та запобіганні її подальшим ускладненням. Висока ефективність МП Утрожестан і гемостатичної терапії у лікуванні переривання вагітності, ускладненої РХГ, дозволяє пролонгувати вагітність і досягти сприятливих перинатальних наслідків. Відсутність побічних ефектів і хороша переносимість розширюють можливість використання Утрожестану у жінок із РХГ у разі загрози переривання вагітності.

3. Використання Утрожестану є патогенетично обґрунтованим. Доведена його клінічна ефективність у лікуванні РХГ з подальшою профілактикою великих акушерських синдромів (плацентарної дисфункції, прееклампсії, передчасних пологів, синдрому ЗРП, передчасного відшарування плаценти та дистресу плода).

Ведение беременности на фоне ретрохориальной гематомы в I триместре гестации (Обзор литературы)

Т.Г. Романенко, Г.Н. Жалоба, Л.Ю. Стаселович, К.И. Воронина

В современной акушерско-гинекологической практике проблема невынашивания беременности, одним из проявлений которой является ретрохориальная гематома (РХГ), не теряет актуальности. Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза данной проблемы, все еще остается много вопросов, на которые нужно найти ответы.

Целью этого системного обзора стало освещение проблемы РХГ, этиологических особенностей их возникновения и важности лечения во избежание развития дальнейших осложнений, сохранения и пролонгации беременности. Рассматриваются особенности диагностики и последующей терапии основным патогенетически обоснованным лекарственным средством – микронизированным прогестероном, что обеспечивает раннюю поддержку беременности и снижение частоты развития акушерских и перинатальных осложнений, которые объединяются в большие акушерские синдромы.

Проанализированные данные современных мировых исследований свидетельствуют, что именно прогестины (микронизированный прогестерон) должны быть препаратом выбора при лечении невынашивания беременности, которая протекает на фоне РХГ. Вывод группы экспертов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по специальному вопросу ранней беременности (обзор исследований за 28 лет) заключается в следующем: у женщин с кровотечениями в ранние сроки беременности, образованием ретрохориальных и ретроплацентарных гематом повышен риск преждевременных родов, развития синдрома задержки роста плода, отслоений плаценты во II и III триместрах. С целью профилактики преждевременных родов эксперты рекомендуют пролонгацию терапии микронизированным прогестероном (200 мг в сутки интравагинально с ранних сроков беременности).

При диагностике РХГ тактика ведения должна базироваться на терапии сохранения беременности и предотвращении ее дальнейших осложнений. Высокая эффективность микронизированного прогестерона Утрожестан и гемостатической терапии в лечении прерывания беременности, осложненной РХГ, позволяет пролонгировать беременность и достичь благоприятных перинатальных исходов. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость расширяют возможности использования Утрожестана у женщин с РХГ при угрозе прерывания беременности.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, невынашивание беременности, микронизированный прогестерон, большие акушерские синдромы, Утрожестан.

Management pregnancy on the background of retrochoric hematoma in the I trimester of pregnancy (Literature review)

T.G. Romanenko, G.M. Zhaloba, L.Y. Staselovych, K.I. Voronina

In modern obstetrical and gynecological practice, the problem of miscarriage, one of the manifestations of which is the retrochoric hematoma, does not lose its relevance. Despite numerous studies of the etiology and pathogenesis of this problem, there are still many questions that need answers.

The purpose of this systematic review was to highlight the problem of retrochoric hematomas, the etiological features of their occurrence and the importance of treatment in order to avoid the development of further complications, the preservation and prolongation of pregnancy. The features of diagnostics and subsequent therapy with the main pathogenetically grounded drug, micronized progesterone, are considered, which provides early support for pregnancy and a reduction in the frequency of obstetric and perinatal complications that combine into large obstetrical syndromes.

Analyzed data from modern world studies suggest that it is progestins (micronized progesterone) that should be the drug of choice in the treatment of miscarriage, which occurs against the background of retrochorial hematoma. The conclusion of the expert group of ESHRE on special issues of early pregnancy is: in women with bleeding in early pregnancy and the formation of retrochoric and retrocervical hematomas the risk of premature birth, the development of fetal growth retardation syndrome, placental abruption in the 2nd and 3rd trimesters is increased. In order to prevent preterm delivery experts recommend prolongation of therapy with micronized progesterone (200 mg per day intravaginally from early pregnancy).

In the diagnostics of retrochoric hematoma the tactics of management should be based on the therapy of preserving pregnancy and preventing its further complications. The high efficacy of micronized progesterone Utrozhestan and haemostatic therapy in the treatment of abortion complicated by retrochoric hematoma allows prolonging pregnancy and achieving favorable perinatal outcomes. The absence of side effects and good tolerance extend the possibilities of using Utrozhestan by women with retrochoric hematoma in case of a threat of termination of pregnancy.

Key words: retrochorial hematoma, miscarriage, micronized progesterone, large obstetrical syndromes, Utrozhestan.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. *E-mail:* romanenko.tmr@gmail.com

Жалоба Галина Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Стаселович Лариса Юрьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 383-72-07. *E-mail:* ls3837207@gmail.com

Воронина Карина Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жабіцька Л.А. Нові аспекти патогенезу невиношування вагітності, лікування та профілактика: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2007. – 169 с.
2. Соловова Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Соловова Лилия Дмитриевна [Место защиты: Самарский государственный медицинский университет]. – Самара, 2014. – 190 с.
3. Soldo V., Cutura N., Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochohematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin Exp Obstet Gynecol* 40.4 (2013): 548–50.
4. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review. *PLoS ONE* 9.11 (2014): e111676.
5. Агаркова И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.А. Агаркова. – Самара, 2013. – 27 с.
6. Савельева Г.М. Акушерство: учебник / Г.М. Савельева и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Nagy S., Bush M., Stone J., et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Orv Hetil* 146.42 (2005): 2157–61.
8. Nagy S., Bush M., Stone J., et al. Clinical Significance of Subchorionic and Retroplacental Hematomas Detected in the First Trimester of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 102 (2003): 94–100.
9. Pelinescu-Oniciu D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 23 Suppl. 1 (2007): 77–81.
10. Asato K., Mekaru K., Heshiki C., et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181 (2014): 41–44.

11. Игнатко И.В., Мартиросян Н.Т. Прогноз перинатальных исходов у женщин с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой хориона в первом триместре / И.В. Игнатко, Н.Т. Мартиросян // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. – М., 2007. – С. 88–89.
12. Kyser K.L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes. *Proceedings in obstetrics and gynecology* 2.4 (2012).
13. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 117.3 (2010): 245–57. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02427.x
14. Strasburger J.F., Wakai R.T. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nature reviews cardiology* 7.5 (2010): 277–90. DOI: 10.1038/nrcardio
15. Crane S., Collins L., Hall J., et al. Reducing utilization by uninsured frequent users of the emergency department: combining case management and drop-in group medical appointments. *J Am Board Fam Med* 25.2 (2012): 184–91.
16. Asato K., Mekar K., Heshiki C., et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181 (2014): 41–4.
17. Leite J., Ross P., Rossi A.C., Jeanty P. Prognosis of Very Large First-Trimester Hematomas. *J Ultrasound in Medicine* 25.11 (2006): 1441–5.
18. Пирогова В.И. Клинико-параclinical аспекты беременности, которая осложнилась ретрохориальной гематомой / В.И. Пирогова // *Репродуктивная эндокринология*. – 2014. – № 5 (19). – С. 108–110.
19. Ferri F.F. Vaginal Bleeding During Pregnancy. In: *Ferri's clinical advisor*. Mosby (2014): 1143. e1.
20. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики, терапии / Ю.В. Ковалева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. LXII, вып. 4.
21. Мандоева С.С. Эндотелиальная дисфункция – дополнительный фактор развития синдрома потери плода у пациенток с тромбофилией. Пути коррекции / С.С. Мандоева, Г.А. Суханова, Н.М. Подзолкова // *Проблемы репродукции*. – 2009. – № 6. – С. 65–67.
22. Krukier I. Production of NO and oxidative destruction of proteins in the place during normal pregnancy and placental insufficiency. *Bull Exp Biol Med* 136.4 (2000): 369–371.
23. McPherson J.A., Odibo A.O., Shanks A.L., et al. Adverse outcomes in twin pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 208 (2013): 56.e1.
24. Chhabra A., Lin E.C. Subchorionic Hemorrhage Imaging. *Medscape.com*, Apr 2014. Available from: [https://emedicine.medscape.com/article/404971-overview], last accessed Sept 16, 2018.
25. Palatnik A., Grobman W.A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 213.3 (2015): 403.e1-4.
26. Tower C.L., Regan L. Intrauterine hematomas in a recurrent miscarriage population. *Hum Reprod* 16 (2001): 2005–7.
27. Seki H., et al. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Obstet Gynaecol* 63 (1998): 123–8.
28. Mandruzzato G.P., et al. The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Ultrasound* 17 (1989): 503–10.
29. Кузнецова Н.Б. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с ретрохориальными гематомами с учетом их патогенеза: Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Кузнецова Наталья Борисовна [Место защиты: ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2017.
30. Львова А.Г. Прогнозирование течения беременности при синдроме потери плода на основании эхографической оценки плодного яйца и фетоплацентарной гемодинамики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Г. Львова. – М., 2003. – 24 с.
31. Андреева Е.С. Особенности морфологических изменений плаценты у пациенток с угрозой прерывания беременности и отслойкой хориона с образованием внутриматочной гематомы / Е.С. Андреева, Е.А. Степанькова // *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. – 2012. – № 5. – С. 36–39.
32. Андреева Е.С. Течение и исход беременности, осложнившейся отслойкой хориона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Андреева. – М., 2013. – С. 20–22.
33. Аржанова О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2004. – Т. LIII, вып. 1. – С. 37–41.
34. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / И.В. Игнатко. – М., 2005. – 48 с.
35. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Hum Reprod* 7.2 (2000): 113–34.
36. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 8 (2010): 102.
37. Granger J.P., Alexander B.T., et al. Pathophysiology of pregnancy-induced Hypertension. *Am J Hypertens* 14.6 (2001): 178S–185S.
38. Hertelendy F., Zakar T. Regulation of myometrial smooth muscle functions. *Curr Pharm Des* 10.20 (2004): 2499–517.
39. Gerald J., et al. Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Exp Biol Med* 232 (2007): 993–1004.
40. Мурашко Л.Е. Опыт применения микронизированного прогестерона в первой половине беременности / Л.Е. Мурашко, Н.И. Клименченко // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 5–6. – С. 58–59.
41. Зыгмунт М. Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство. Обзор литературы / М. Зыгмунт, Я. Сапа // *Репродуктивная эндокринология*. – 2017. – № 1 (33). – С. 17–25.
42. Волкова Е.В. Течение беременности, осложненное ретрохориальной гематомой в первом триместре / Е.В. Волкова, Л.Ф. Гайдамакина, А.И. Демидова и др. // *Фарматека*. – 2016. – № 12 (325).

Статья поступила в редакцию 24.10.2018