

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



Л.Г. НАЗАРЕНКО

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков
ORCID: 0000-0001-6061-8026

Е.А. БИБИК

врач акушер-гинеколог КНП «Клинический родильный дом №6 Харьковского городского совета», г. Харьков
ORCID: 0000-0003-0235-3961

Контакты:

Назаренко Лариса Григорьевна
ХМАПО МЗ Украины, кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода
61075, Харьков, Луи Пастера, 2
тел.: +38 (067) 579 09 99
email: dr.lgn@ukr.net

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Во всем мире среди основных факторов, идентифицирующих репродуктивное здоровье населения, особое внимание уделяется невынашиванию (НБ) и недонашиванию беременности. Спонтанные аборт (СА) и преждевременные роды (ПР), объединяемые представлением о репродуктивных неудачах, в XXI веке признаются «проблемой номер один» для акушерской клиники. Воистину драматичен факт, что частота НБ удерживается на стабильно высоком уровне, не снижаясь пропорционально усилиям, затрачиваемым на преодоление проблемы. Сегодня, как и 50 лет назад, частота СА остается на уровне 15–20% от всех клинически подтвержденных беременностей, а количество преждевременно родившихся детей увеличивается, достигая 15 млн ежегодно [1–4]. Существенно влияют на демографические процессы потери преждевременно рожденных детей, которые охватывают не менее 50% мертворождений и 70% младенческих смертей, а также значительный вклад недоношенности в структуру продолжительных и долгосрочных физических, психоневрологических, поведенческих расстройств [5, 6].

Репродуктивные неудачи, связанные с преждевременным спонтанным прерыванием беременности, характеризуются многофакторностью, что во многом объясняет отсутствие значительного прогресса в предотвращении рождения недоношенных детей. При изучении потерь беременности в настоящее время существует позиция, согласно которой врачи основываются на отдельных составляющих патофизиологии гестационного процесса, проецируя на них общепринятый подход к выделению основных групп причин НБ, отражающих биологический уровень здоровья будущей матери: генетические аномалии, эндокринные нарушения, инфекционные и иммунологические факторы, тромбофилические нарушения, патология матки, материнский стресс [7, 8]. Вместе с тем диалекти-

ческая концепция оценки здоровья человека предусматривает связь всех разнообразных явлений в его окружении, в том числе социальных, психологических, духовных. Не вызывает сомнений, что НБ является заболеванием или болезненным состоянием, и врач должен осознавать, что болезнь не исчерпывается тем или иным органом (маткой, шейкой матки, яичниками и пр.). Болезнь – это страдание человека как личности, и ее проявления зависят от многообразия биологических свойств организма и индивидуальных психологических особенностей.

Существует достаточно доказательств тому, что для женщины досрочное завершение беременности, будь то СА или ПР, является чрезвычайно сильным психотравмирующим событием. Особенно остро воспринимаются эти ситуации, когда их последствием становится бездетный брак. Все это обосновывает необходимость дальнейших усилий по преодолению слабых звеньев в оказании помощи женщинам, страдающим от НБ и недонашивания беременности [9].

РОЛЬ И МЕСТО ПРОГЕСТЕРОНА В ТЕРАПИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ

В третьем тысячелетии сформированы новые актуальные представления о проблеме НБ и ПР. В социально-демографическом аспекте частота потерь беременности отображает популяционный феномен снижения уровня здоровья как отражение дефектов энергетического обмена (митохондриальной недостаточности) у значительной части населения, что обусловлено экопатогенными факторами, алиментарными нарушениями, изменениями стандартов образа жизни [10, 11]. Поэтому не остается сомнений в том, что востребованность терапии, направленной на сохранение беременности, в обозримом будущем будет только увеличиваться, учитывая стойкую негативную динамику нарастания процессов, ассоциированных с дисэнергетическими состояниями, а также патогенетическую связь митохондриальной дисфункции

с фетоплацентарной патологией [11, 12]. С генетических позиций НБ как типичная мультифакторная болезнь представляет собой результат экспрессии функционально ослабленных вариантов многочисленных аллелей. Уникальностью этой «болезни» является то, что досрочное завершение беременности может быть обусловлено как материнским генотипом, так и генотипом плода, а также генотипом матери и плода одновременно [13].

Эти базовые положения, с одной стороны, обнадеживают в отношении возможности индивидуализации риска СА и ПР, с другой – мотивируют к беспристрастному поиску универсальной профилактической и терапевтической стратегии касательно данной патологии (за исключением ситуаций прерывания нежизнеспособной беременности с эмбрионом, имеющим грубые генетические и хромосомные дефекты).

Наиболее обсуждаемым аспектом проблемы СА и ПР в последнее десятилетие является применение препаратов прогестерона. Его клинический смысл описывается такими понятиями как «лечение», «поддержка беременности», в том числе на ранних сроках с целью купирования симптомов СА, а также для предотвращения поздних осложнений, ПР, улучшения неонатальных исходов [14].

В соответствии с утвержденными инструкциями по применению, при угрожающем и привычном выкидыше могут быть использованы препараты микронизированного прогестерона или дидрогестерон. Несмотря на длительный опыт использования указанных препаратов в клинической практике, предметом дискуссий продолжают оставаться вопросы различий в ключевых фармакологических эффектах (синтетический дидрогестерон в сравнении с идентичным эндогенному микронизированному прогестерону), определения специфических целевых групп, предпочтительного способа введения, оптимальных доз [15–22].

Признание факта, что дефицит прогестерона является, по сути, универсальным механизмом прерывания беременности, не оставляет сомнений в обоснованности экзогенной дотации препаратами прогестерона при реальном риске репродуктивных потерь. Следует отметить, что несмотря на регламентирующие указания насчет необходимости подтверждения недостаточности лютеиновой фазы, в реальной клинической практике преобладает главным образом эмпирический подход, что объясняется низкой диагностической ценностью оценки показателей сывороточного прогестерона, поскольку его выработка имеет пульсирующий ритм, флуктуирующий в широком диапазоне уровень в плазме крови, который проецируется на пики секреции лютеинизирующего гормона [23]. Кроме того, низкие показатели сывороточного прогестерона при ранней беременности могут быть отражением недостаточной стимуляции желтого тела хорионическим гонадотропином при нежизнеспособной или внематочной беременности, поэтому они не должны служить обоснованием для назначения терапии препаратами прогестерона [24].

Однозначные представления о прогестероне как гормоне, обеспечивающем гестационный процесс, довольно просто объясняются тем, что вероятность завершения бе-

ременности, независимо от того, в каком сроке это происходит, совпадает со снижением или прекращением его действия.

Вместе с тем с позиций доказательной медицины вопросы эффективности препаратов прогестерона, применяющихся с целью предотвращения досрочного спонтанного завершения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов, по-прежнему актуальны и открыты для обсуждения [25].

ДАнные ИССЛЕДОВАНИЙ

Результативность применения препаратов прогестерона у пациенток с угрозой СА и ПН долгое время традиционно оценивалась по частоте выкидышей в сравнении с плацебо или отсутствием лечения, что в реальной клинической практике соответствовало пролонгированию беременности в пределах первого триместра или пренатального периода (до 22 нед), то есть до срока достижения жизнеспособности плода.

В стремлении уточнить эффективность прогестагенов путем усовершенствования критериев оценки результатов терапии было инициировано и проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriages), в котором в качестве исследуемого препарата использовали микронизированный прогестерон; обследуемым контингентом были пациентки с привычным НБ неясного генеза, конечной точкой служил показатель живорождения [26]. Результаты исследования вызвали множество дискуссий, противоречивых суждений, в частности о якобы неэффективности микронизированного прогестерона при привычном НБ. Так, по результатам исследования PROMISE, желаемого результата – разницы 10% в уровне живорождения между группой вагинального прогестерона по сравнению с группой плацебо достигнуто не было (65,8% против 63,3% соответственно; относительный риск (ОР) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,15; абсолютная разница в пользу прогестерона 2,5%). Однако императивные выводы «не в пользу прогестерона» в данном случае преждевременны и совершенно некорректны, поскольку дизайн исследования практически заведомо не предполагал отличий между группами высокой степени значимости. В соответствии с протоколом, назначение терапии микронизированным прогестероном начиналось после положительного теста на беременность (но не позднее 6 нед гестации) и продолжалось до 12 нед. В то же время хорошо известно, что начало терапии прогестероном с 5–6 нед беременности при привычном НБ неясного генеза является уже «запоздалым», и это вполне объясняет тот факт, что большинство пациенток потеряли беременность в сроке 6–7 нед, едва вступив в исследование. Кроме того, исследования материала абортусов на предмет генетических аномалий, а также HLA-типирования пациенток не проводилось, в связи с чем весьма проблематично считать качественным анализ результатов в отношении предотвратимых потерь беременности. Таким образом, в дизайне исследования PROMISE потенциально запрограммирован риск НБ на самых ранних этапах: во-первых, за счет числа

нежизнеспособных беременностей с хромосомными анеуплоидиями, типично элиминирующихся на ранних стадиях, во-вторых, с учетом высокого удельного веса женщин старшего возраста (средний возраст пациенток в группе микролизированного прогестерона составил 32,9 лет).

Вместе с тем в ряде исследований доказана эффективность терапии вагинальным микролизированным прогестероном пациенток с привычным НБ, инициированной в лютеиновую фазу менструального цикла (МЦ) до наступления беременности, в ходе прегравидарной подготовки [27, 28].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 700 пациенток было установлено, что прием вагинального микролизированного прогестерона во вторую фазу МЦ до зачатия эффективно снижает риск прерывания наступившей беременности до 20 нед в случае привычного выкидыша, а также статистически значимо увеличивает процент живорождения у данной категории пациенток [28].

Подобные результаты дало и всероссийское многоцентровое открытое проспективное неинтервенционное исследование ТРИСТАН-1, целью которого было оценить течение первой половины беременности (с 8 до 22 нед включительно) на фоне применения микролизированного прогестерона у женщин с привычным выкидышем, получавших и не получавших прегравидарную подготовку микролизированным прогестероном [28]. В исследование были включены 800 женщин, имеющих в анамнезе 2 и более последовательных выкидышей, в возрасте от 18 до 35 лет с прогрессирующей маточной беременностью в сроке (на момент включения в исследование) от 8 нед до 10 нед и 6 дней. 383 пациентки первой группы получали прегравидарную подготовку микролизированным прогестероном до зачатия в лютеиновой фазе МЦ и далее в течение беременности. 417 беременных, вошедших во вторую группу, начали прием препарата микролизированного прогестерона только после клинического подтверждения наступления беременности. Все пациентки получали препарат Утрожестан® (производства Besins Healthcare) интравагинально в дозировке 200–400 мг в сутки. В итоге в первой группе пациенток, получавших прегравидарную подготовку и терапию вагинальным микролизированным прогестероном с наступлением беременности, частота прерываний беременности с 8 до 22 нед составила 2,3%, тогда как во второй группе, куда вошли пациентки, начавшие прогестероновую поддержку уже после клинического подтверждения беременности – 7,7%. Таким образом, использование микролизированного прогестерона Утрожестан® интравагинально во второй фазе МЦ с целью прегравидарной подготовки и его дальнейшее применение во время беременности при привычном выкидыше оказалось эффективнее приема микролизированного прогестерона только после подтверждения наступления беременности (ОР = 0,306; 95% ДИ 0,148–0,633; $p < 0,001$) (рис.).

К сожалению, приходится констатировать невысокую приверженность прегравидарной подготовке как среди общего контингента украинских женщин, так и среди страдающих невынашиванием. Поэтому на уровне Украины более актуальны вопросы лечения клинически очерченных

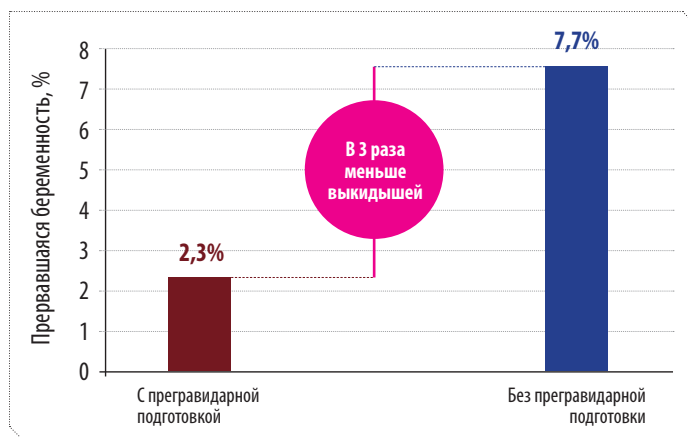


Рисунок. Частота прерывания беременности у пациенток с 8 по 22 нед в исследовании ТРИСТАН-1 [28]

случаев угрозы прерывания беременности, а также превентивной терапии бессимптомных пациенток с факторами риска.

Отчет группы экспертов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по вопросам ранней беременности [30], основанный на анализе медицинских источников за 28 лет, показал, что пациентки с кровотечениями на ранних сроках беременности (в том числе с образованием ретрохориальных и ретроплацентарных гематом), а также женщины с двумя и более предшествующими СА отличаются существенно более высоким риском акушерских осложнений второй половины беременности, прежде всего ПР. В связи с этим **закономерна и актуальна смена системы взглядов на оценку эффективности прогестагенов в терапии НБ, в основу которой пришло время заложить новый и единственно обоснованный критерий – появление на свет живого новорожденного с максимально высоким потенциалом жизнеспособности.** Представление о том, что показателем положительного результата лечения является процесс пролонгации беременности, доминировавшее ранее, даже если достигнут срок жизнеспособности плода (22 нед), в современных условиях не может удовлетворять врача и пациентку и не должно использоваться в качестве клинического критерия эффективности терапии.

Именно поэтому для понимания особенностей применения микролизированного прогестерона, гарантирующих максимальную результативность, в мире продолжают исследования по уточнению точек его приложения в связи с риском ПР, перинатальным исходом.

В рамках всероссийского многоцентрового исследования ТРИСТАН-2 предпринята оценка акушерских и неонатальных исходов второй половины беременности (с 22 нед) у женщин с привычным выкидышем, получавших и не получавших прегравидарную подготовку и терапию микролизированным прогестероном (Утрожестан®). В исследовании приняли участие 743 женщины на сроке беременности 22–24 нед с 2 и более последовательных выкидышами в анамнезе [32]. Поскольку все женщины, включенные в исследование ТРИСТАН-2, участвовали в иссле-

довании ТРИСТАН-1, то в данном исследовании они также были стратифицированы на две группы в зависимости от наличия/отсутствия прегравидарной подготовки микронизированным прогестероном до зачатия в лютеиновой фазе МЦ (интравагинально 200–400 мг/сут). Впоследствии все беременные начали прием препарата микронизированного прогестерона только после клинического подтверждения наступления беременности, получали его в течение первой половины беременности и во второй ее половине (интравагинально 200–400 мг/сут в обоих случаях). Наблюдение за пациентками обеих групп проводилось во второй половине беременности с 22^{0/7} нед до выписки после родов. Основным критерием эффективности терапии являлась частота ПР до 34 полных недель беременности. В группе женщин, прошедших прегравидарную подготовку, частота ПР составила 8,9% (в т. ч. 2,0% в сроке $\leq 33^{6/7}$ нед), в группе пациенток, начавших прием микронизированного прогестерона только после клинического подтверждения наступления беременности – 9,6% (из них 1,7% ПР в сроке $\leq 33^{6/7}$ нед, $p > 0,05$), что соответствует общепопуляционному уровню в мире. Примечательно, что очень ранние и ранние ПР в группах не наблюдались. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что применение микронизированного прогестерона является эффективным средством для профилактики ПР у пациенток группы риска с привычным выкидышем, независимо от проведенной ранее прегравидарной подготовки.

Окончательные, воистину эволюционные изменения в концептуальной постановке проблемы об эффективности препаратов прогестерона на ранних сроках беременности сформировались и стали возможными только в 2019 г. В апреле 2019 г. Национальный институт здравоохранения и медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) опубликовал обновленные рекомендации по диагностике и лечению эктопической беременности и выкидышей [33], указав на необходимость проведения мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования с участием женщин с кровотечениями в ранние сроки беременности, получающих лечение прогестероном по сравнению с плацебо, с высокой статистической мощностью и оценкой показателя живорождения в качестве первичной конечной точки.

До 2019 г. доказательная база прогестагенов не содержала исследований, отвечающих данным критериям – опубликованные ранее работы были основаны на небольших по объему выборках, имели недостаточное методологическое качество, и оценка эффективности лечения по сравнению с плацебо проводилась по показателю частоты выкидышей в сравнении с плацебо или контрольной группой без лечения.

В этой связи особое значение для клинической практики приобретают результаты независимого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage), опубликованные в мае 2019 г. в The New England Journal of Medicine [34]. На сегодня PRISM – это первое и единственное исследование, посвященное прогестагенам, в котором

приняли участие пациентки с кровотечениями из половых путей на ранних сроках беременности, с оценкой показателя живорождения в сроке ≥ 34 нед в качестве первичной конечной точки. Исследование, отличающееся высокой статистической мощностью, проведено на базе 48 клинических центров Великобритании с вовлечением 4150 пациенток, которые получали препарат микронизированного прогестерона (Утрожестан®) или капсулы плацебо. Его дизайн представлен в таблице 1.

Таблица 1. Дизайн исследования PRISM

Характеристики	Описание
Популяция пациенток	Угроза выкидыша в первом триместре беременности (кровянистые выделения из половых путей)
Исследуемая терапия	Микронизированный прогестерон 400 мг вагинально 2 раза в день до 16 нед беременности
Группа сравнения	Плацебо
Размер выборки	4150 человек
Первичная конечная точка	Живорождение после 34 нед беременности
Исследовательские центры	48 (Великобритания)
Спонсор исследования	Бирмингемский университет (г. Бирмингем, Великобритания)

У вошедших в исследование PRISM пациенток, получавших интравагинально микронизированный прогестерон, частота живорождения была на 3% выше по сравнению с группой плацебо, что в абсолютных цифрах на 54 живых ребенка больше (ОР 1,03; 95% ДИ 1,00–1,07; $p = 0,08$). Пограничная статистическая значимость общего результата мотивировала исследователей к уточнению основных эффектов в отдельных подгруппах.

Сравнение результатов исследования в подгруппах пациенток с кровянистыми выделениями из половых путей (угроза СА в текущей беременности) позволило установить, что при наличии хотя бы одного СА в анамнезе применение вагинального прогестерона обеспечивает на 5% большее число живорождений по сравнению с плацебо, в то время как у беременных впервые, т. е. не имевших выкидышей в анамнезе, эффект отсутствует, что согласуется с представлениями о ведущей роли генетических факторов в прерывании первой беременности раннего срока (спорадический СА).

Анализ эффекта вагинального прогестерона в подгруппах (табл. 2) позволил отметить еще одну закономерность – чем большим является число предыдущих СА, тем результативнее применение микронизированного прогестерона у женщин с кровотечениями на ранних сроках беременности (с угрожающим выкидышем). Наилучшие результаты были достигнуты у пациенток с привычным НБ (в группе с тремя и более выкидышами в анамнезе), в которой шансы рождения живого ребенка при использовании микронизированного прогестерона (Утрожестан®) увеличились почти на треть (ОР 1,28; 95% ДИ 1,08–1,51; $p = 0,004$), весьма вероятно, вследствие снижения вклада генетических факторов по мере увеличения количества выкидышей в анамнезе [35].

Таблица 2. Анализ эффектов вагинального прогестерона в подгруппах в исследовании PRISM [34]

Количество предыдущих выкидышей		● Плацебо ● Прогестерон	ОР (95% ДИ)
0	75%	840/1127	0,99 (0,95–1,04) p = 0,71
	Генетические причины – до 80%	824/1111	
1–2	72%	534/738	1,05 (1,00–1,12) p = 0,07
	76%	591/777	
3 и более	57%	85/148	1,28 (1,08–1,51) p = 0,004
	Привычный выкидыш	98/137	
Общий результат для 1 и более (любое количество) выкидышей	70%	619/886	1,09 (1,03–1,15) p = 0,003
	75%	689/914	

Доказательная база дидрогестерона на сегодняшний день не располагает ни одним исследованием, которое позволило бы оценить показатель рождения живого ребенка в качестве главной конечной точки, поэтому сообщения об эффективности препарата в снижении частоты выкидышей у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем не вселяют особого вдохновения.

Одним из определяющих факторов выбора препарата прогестагена является безопасность в отношении качества сохраненной беременности, в связи с чем особенно остро встает вопрос оценки последствий для плода. Справедливости ради следует упомянуть данные исследования 2019 г., в котором показаны последствия для плода внутриутробного воздействия дидрогестерона в I триместре беременности [36]. Исследование проведено на базе Massabi Healthcare Service – одного из ведущих медицинских учреждений Израиля, которое аккумулирует и обслуживает компьютеризированные базы данных 2,5 млн пациентов. Ретроспективно были проанализированы данные 777 422 новорожденных, появившихся на свет с января 1999 по декабрь 2016 гг. Матери 8508 детей получали дидрогестерон в I триместре беременности. Заключение авторов может поубавить оптимизма среди приверженцев данного прогестагена: «дидрогестерон оказывает тератогенный эффект при использовании в рекомендуемых дозах у беременных женщин». Риск некоторых из этих серьезных врожденных аномалий плода дополнительно возрастает после применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и других вспомогательных репродуктивных технологий. Авторами продемонстрирован статистически значимый относительный риск гипоспадии (в исследуемой

общей когорте ОР 1,25, ДИ 1,06–1,55; в когорте беременных с ЭКО ОР 1,56, ДИ 1,36–1,85); коарктации аорты (в общей когорте ОР 1,65, ДИ 1,008–2,71; в когорте беременных с ЭКО ОР 1,96, ДИ 1,25–3,1); *spina bifida* (ОР в исследуемой когорте 2,29, ДИ 1,32–3,97) и врожденной гидроцефалии (в общей когорте ОР 1,75, ДИ 1,03–1,96; в когорте беременных с ЭКО ОР 2,24, ДИ 1,28–3,25). Биологическая правдоподобность приведенных данных касательно гипоспадии и крипторхизма относится к сфере побочных эффектов прогестинов в отношении мужских гениталий. Применительно к *spina bifida* не исключается возможная связь со снижением уровня фолиевой кислоты. Общий повышенный риск пороков сердца на фоне приема дидрогестерона согласуется с данными, полученными ранее [37]. Не безупречна и репутация 17α-гидроксипрогестерона капроата, с которым ассоциируется развитие гестационного диабета [38].

Одним из дискуссионных аспектов проблемы НБ и ПР является «прогестерон и риск ПР у женщин с короткой шейкой матки». Обсуждаются, в частности, вопросы о том, какую длину шейки следует считать короткой – менее 15, 25 или 30 мм? Более ранние рандомизированные исследования показали, что вагинальное введение препаратов прогестерона однозначно снижает риск ПР только у женщин с ПР в анамнезе. В дальнейшем, по мере усовершенствования методологии исследований, рандомизации наблюдений было показано, что частота ПР в гестационном сроке ≤ 34 нед у женщин с длиной шейки матки 15 мм достоверно ниже в группе пациенток, которые на протяжении 24–34 нед получали вагинально микролизированный прогестерон (19,2% против 34,4% в группе плацебо) [39, 40].

В рамках рассматриваемой проблемы весьма актуальны вопросы медикаментозной профилактики ПР, особенно ранних и очень ранних. Учитывая, что у беременных с привычным выкидышем повышен риск ПР, имеется достаточно оснований для того, чтобы рассматривать их в качестве целевой популяции для назначения микролизированного прогестерона в рутинной клинической практике с целью профилактики недоношенности. Эти вопросы являются предметом нескольких масштабных исследований, но мнения экспертов не являются однозначными.

В 2012 г. был представлен систематический обзор и мета-анализ данных рандомизированных плацебо-контролируемых сравнительных исследований эффективности вагинального прогестерона у женщин с одноплодной беременностью и укорочением шейки матки ≤ 25 мм во втором триместре беременности [41]. В нем убедительно продемонстрировано, что вагинальное применение микролизированного прогестерона у данного контингента женщин ассоциировано со значительным снижением риска ПР в сроке < 28 нед гестации, как и < 35 нед. Кроме этого, вагинальное использование прогестерона ассоциировано с более низким риском неонатальной заболеваемости и смертности, меньшей потребностью в неонатальной реанимации и интенсивной терапии, более низкой частотой респираторного дистресса, рождения детей с массой < 1500 г. Это позволило ведущим медицинским сообществам – Обществу медицины матерей и плода США (Society for Maternal-Fetal Medicine), Американскому колледжу акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists), Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics) и NICE – рекомендовать вагинальный прогестерон для применения женщинами с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки.

В 2016 г. опубликованы результаты британского исследования OPTIMUM – рандомизированного плацебо-контролируемого исследо-

вания по оценке эффектов вагинального прогестерона в отношении исходов ПР в гетерогенной группе женщин с одноплодной беременностью [42]. Целевым контингентом были женщины с высоким риском ПР в связи с указанием на ПР < 34 нед или потерей беременности во II триместре в анамнезе, короткой шейкой матки ≤ 25 мм или позитивным тестом на фетальный фибронектин в сочетании с другими клиническими факторами риска ПР. Результаты продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в первичных акушерских и неонатальных данных между группой вагинального прогестерона и плацебо. С одной стороны, отсутствие достоверных различий между вагинальным прогестероном и плацебо можно объяснить, констатируя низкую приверженность пациенток лечению и невысокую статистическую мощность исследования OPPTIMUM. С другой стороны, данное исследование своими результатами внесло путаницу и породило множество дискуссий в акушерско-гинекологическом сообществе.

К настоящему времени опубликованы новые убедительные доказательства, основанные на данных мета-анализа Romero et al. (2018), обобщившего индивидуальные данные пациенток из ранее проведенных исследований (что является золотым стандартом обобщения клинических данных и соответствует самому высокому уровню доказательности), включая женщин с короткой шейкой матки из исследования OPPTIMUM [43]. Впервые было продемонстрировано, что назначение вагинального прогестерона достоверно снижает уровень ПР в сроке не только менее 28, 30, 32–35, но и менее 36 нед, а также уменьшает частоту осложнений у недоношенных детей и процент детей, ро-

дившихся с весом менее 1500 г. Большинству пациенток, индивидуальные данные которых вошли в этот мета-анализ, прогестероновая поддержка обеспечивалась оригинальным препаратом микронизированного прогестерона в капсулах (Утрожестан®), применявшихся интравагинально. В анализ отдаленных результатов включены данные о том, что оценка когнитивных способностей, частоты тяжелых и умеренных психоневрологических отклонений у детей в возрасте 2 лет не выявила значительных отличий между группами вагинального прогестерона и плацебо [43], что убеждает в безопасности терапии прогестероном для ребенка. Эффект прогестерона в отношении шейки матки обусловлен противовоспалительными механизмами и модуляцией других биологических процессов, причастных к созреванию шейки [44, 45]. Все это является бесспорным основанием для применения вагинального прогестерона с целью снижения риска недонашивания беременности женщинами с короткой шейкой матки, независимо от наличия ПР в анамнезе.

ВЫВОД

Обобщая изложенные данные, следует отметить, что в настоящее время имеется надежная доказательная база и теоретическое обоснование для применения микронизированного прогестерона у женщин с высоким риском НБ и ПР. Главным доказательством эффективности применения микронизированного прогестерона у этих контингентов является большее число живорожденных детей с лучшими перспективами жизнеспособности, что обеспечивается доказанной безопасностью и положительным влиянием на перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дубоссарская, З.М. Предикторы преждевременных родов (обзор литературы) / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, В.Т. Нагорнюк. — Акушерство. Гинекология. Генетика. — 2018. — Том 4, № 3. — С. 5–10.
2. Dubossarska, Z.M., Dubossarska, Y.A., Nagornyuk, V.T. "Predictors of preterm birth (literature review)." *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 4:3 (2018): 5–10.
3. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M.Z., et al. "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications." *The Lancet* 379 (2012): 2162–72.
4. Gami, G., Hakim, M., Nachum, Z., et al. "The impact of progesterone on the risk of preterm birth among women with second trimester bleeding. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* 218.1 (2018): 108.
5. Nguyen, B.T., Chang, E.J., Bendikson, K.A. "Advanced paternal age and the risk of spontaneous abortion: an analysis of the combined 2011–2013 and 2013–2015 National Survey of Family Growth." *Am J Obstet Gynecol* 221 (2019): 476.e1–7.
6. Manuck, T.A., Rice, M.M., Bailit, J.L., et al. "Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort." *Am J Obstet Gynecol* 215 (2016): 103.e1–103.e14.
7. Joseph, R.M., Korzeniewski, S.J., Allred, E.N., et al. "Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23–27 weeks' gestation." *Am J Obstet Gynecol* 216 (2017): 304.e1–304.e16.
8. Радзинский, В.Е., ред. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — Изд-во Медиабюро Статус Презенс, 2018. — 800 с.
9. Radzinskyi, V.E., Orazmuradov, A.A., eds. Early terms pregnancy. From pregravid preparation to healthy gestation. Publishing house of the Media Bureau Status Praesens (2018): 800 p.
10. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. — 872 с.
11. Radzinskyi, V.E. *Obstetric aggression*, v. 2.0. Moscow. Publishing House of the StatusPraesens journal (2017): 872 p.
12. Nour, N.M. "Premature delivery and millennium development goal." *Rev Obstet Gynecol* 5.2 (2013): 100–5.
13. Сенаторова, Г.С. Інтегральна оцінка якості життя та надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку на моделі Харківського регіону / Г.С. Сенаторова, О.О. Піра, В.А. Огнев, М.А. Шевченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 3. — С. 98–101.
14. Senatorova, G.S., Riga, O.O., Ognev, V.A., Shevchenko, M.A. "Integral assessment of life quality and provision of medical care to reproductive age women on the model of Kharkiv region." *Pediatrics, obstetrics and gynecology* 3 (2010): 98–101.
15. Перфилова, И.Н. Роль митохондри плаценты в этиологии и патогенезе осложненной беременности / И.Н. Перфилова. — Акушерство и гинекология. — 2019. — № 4. — С. 5–11.
16. Perfilova, I.N. "The role of placental mitochondria in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications." *Obstetrics and gynecology* 4 (2019): 5–11.
17. Проколенко, В.М. Преокидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции / В.М. Проколенко, Н.Г. Павлова, А.В. Арутюнян // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — № 5. — С. 56–62.
18. Prokopenko, V.M., Pavlova, N.G., Arutyunyan, A.V. "Prooxidant and antioxidant systems in placental mitochondria during its dysfunction." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 5 (2010): 56–62.
19. Баранов, В.С., ред. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
20. Baranov, V.S., ed. Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg. Publishing House N-L (2009): 528 p.
21. Shuhag, A., Sacchone, G., Berghella, V. "Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a meta-analysis of randomized trials." *Am J Obstet Gynecol* 212.1 (2015): S137–S138.
22. Nold, Ch., Maubert, M., Anton, L., et al. "Prevention of preterm birth by progesterational agents: what are the molecular mechanisms?" *Am J Obstet Gynecol* 208 (2013): 223.e1–7.
23. Tita, A., Rouse, D. "Progesterone for preterm birth prevention." *Am J Obstet Gynecol* 10.1016 (2009): 219–24.
24. Kumar, D., Springel, E., Moore, R.M., et al. "Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening." *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015): S20.e1–S20.e9.
25. DeFranco, E.A., DeArmond, Ch., Van Hook, J. "Progesterone administration for the prevention of preterm birth: effect on uterine blood flow dynamics." *Am J Obstet Gynecol* 214.1 (2016): S293–94.
26. O'Brien, J., Lewis, D. "Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety." *Am J Obstet Gynecol* 214.1 (2016): 45–56.
27. Pasricha, Sh., Bagga, R., Singla, P.B., et al. "Comparison of vaginal and intramuscular progesterone for preventing of preterm delivery in women with a prior preterm birth." *Am J Obstet Gynecol* 216.1 (2017): S261–2.
28. Campbell, S. "Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action!" *Am J Obstet Gynecol* 218.2 (2018): 151–8.
29. Frey, H.A., Finneran, M.M., Hade, E.M., et al. "A comparison of vaginal and intramuscular progesterone for prevention of recurrent preterm birth." *Am J Obstet Gynecol* 220.1 (2019): S367.
30. Boelig, R.C., Zuppa, A.F., Walter, K.K., Caritis, S. "Pharmacokinetics of vaginal progesterone in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 221.3 (2019): 263.e1–263.e7.
31. Practice Committee of the American Association of Reproductive Medicine. "The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." *Fertil Steril* 98.5 (2012): 1112–7.
32. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. "The choice of progesterogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth." *Am J Obstet Gynecol* 216 (2017): B11–B13.

26. Coomarasamy, A., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 373 (2015): 2141–8.
27. Haas, D.M., Ramsey, P.S. "Progesterone for preventing miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2013): CD003511.
28. Ismail, A., et al. "Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 31.3 (2018): 388–94. DOI: 10.1080/14767058.2017.1286315
29. Савельева, Г.М. *Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования Тристан-1) / Г.М. Савельева, В.А. Аксененко, М.Д. Андреева и др. // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 11. — С. 44–55.*
- Savelyeva, G.M., Akseenko, V.A., Andreeva, M.D., et al. "Therapy of habitual miscarriage with micronized progesterone (results of a multicenter study TrisTan-1)." *Obstetrics and Gynecology* 11 (2017): 44–55.
30. van Ooppenraaij, R.H.F., et al. "Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy. Events and complications: a review." *Human Reproduction Update* 15.4 (2009): 409–21.
31. Игнатко, И.В. *Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, А.С. Кузнецов и др. // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 2. — С. 148–156.*
- Ignatko, I.V., Strizhakov, A.N., Kuznetsov, A.S., et al. "The use of micronized progesterone in the prevention and treatment of miscarriage." *Obstetrics and Gynecology* 2 (2019): 148–56.
32. Савельева, Г.М. *Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2) / Г.М. Савельева, В.А. Аксененко, М.Д. Андреева // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 8. — С. 11–12.*
- Savelyeva, G.M., Akseenko, V.A., Andreeva, M.D., et al. "Outcomes of the second half of pregnancy in patients with a familiar history of miscarriage (results of a multicenter trial TRISAN-2)." *Obstetrics and Gynecology* 8 (2018): 11–12.
33. NICE Guideline No. 126. *Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Published date: April 2019.*
34. Coomarasamy, A., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Early Pregnancy Bleeding." *N Engl J Med* 380 (2019): 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
35. Ogasawara, M., et al. "Embryotic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriage." *Fertil Steril* 73.2 (2000): 300–4.
36. Koren, G., Gilboa, D., Kartz, P. "Fetal safety of dydrogesterone exposure in the first trimester of pregnancy." *Clinical Drug Investigation* (2019). DOI: 10.1007/s40261-019-00862-w
37. Zaqout, M., Aslem, E., Abuqamar, M., et al. "Association between oral intake of dydrogesterone during early pregnancy and congenital heart disease: a case-control study." *The Lancet* 390.2 (2017): 8.
38. Nelson, D.B., McIntire, D., McDonald, J., et al. "17-alpha Hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 216.6 (2017): 600.e1–600.e9.
39. Conde-Agudelo, A., Romero, R. "Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis." *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015): 789–801.
40. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study." *Ultrasound Obstet Gynecol* 48 (2016): 308–17.
41. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone in women an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data." *Am J Obstet Gynecol* 206 (2012): 124.e1–19.
42. Norman, J. "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial." *The Lancet* 387.10033 (2016): 2106–16.
43. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., et al. "Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data." *Am J Obstet Gynecol* 218.2 (2018): 161–180.
44. Ferron, A., Romero, R., Plazo, O., et al. "Vaginal progesterone, but not 17 α -hydroxyprogesterone caproate, has anti-inflammatory effects at the murine maternal-fetal interface." *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015): 846.e1–19.
45. Vink, J., Dahal, S., Li, H., et al. "Progesterone decreases human cervical smooth muscle cell contractility." *Am J Obstet Gynecol* 220.1 (2019): S372. □

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ПРИМЕНЕННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ПРЯДУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОТЕРЬ І ОПТИМІЗАЦІЇ ПЕРІНАТАЛЬНИХ ІСХОДІВ

Обзор литературы

Л.Г. Назаренко, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрою генетики, акушерства, гинекології та медицини плода ХМАПО МЗ України, г. Харків
 Е.А. Бибік, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог КНП «Клінічний родильний дім №6 Харківського міського ради», г. Харків

Невынашивание беременности является комплексной социально-медицинской проблемой, актуальность которой во всем мире определяется стабильной частотой самопроизвольных абортів и преждевременных родов на протяжении полувеків. Будучи типичной мультифакторной болезнью, преждевременное прерывание беременности независимо от срока обладает универсальным патогенетическим механизмом реализации, которым является дефіцит прогестерона. Это обосновывает необходимость дотации женщины препаратами прогестерона при реальном риске невынашивания и недоношения беременности. Целью обзора является обобщение информации, отраженной в актуальных научных публикациях с высоким уровнем доказательности, по вопросам эффективности применения препаратов прогестерона для предотвращения досрочного спонтанного завершения беременности и неблагоприятного перинатального исхода. Для понимания особенностей применения препаратов микронизированного прогестерона, гарантирующих максимальную результативность, в мире проведены исследования по уточнению его использования в связи с риском недоношения, перинатальным исходом: исследования PROMIS, TRISAN-1, TRISAN-2, OPPTIMUM, PRISM.

Доказано, что целевыми группами для назначения препаратов прогестерона являются женщины с угрозой выкидыша на ранних сроках, пациентки с привычным невынашиванием. Целью применения ими препаратов прогестерона (микронизированного) является не только пролонгирование беременности, но и предотвращение поздних осложнений. К настоящему времени получены убедительные доказательства (исследование PRISM, 2019), что вагинальный микронизированный прогестерон обеспечивает большую результативность: частота живорождения в общей популяции женщин с кровянистыми выделениями в раннем сроке (4153 наблюдения) на 3% больше, чем в случае применения плацебо, при этом наилучший эффект получен у женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе, у которых шанс родить живого ребенка (до 34 недель) на 28% выше. Констатируется смена системы взглядов на оценку эффективности прогестеронов в терапии невынашивания беременности, критерием которой является живорождение, лучшие перспективы жизнеспособности, что обеспечивается доказанной безопасностью и положительным влиянием на перинатальные исходы.

Ключевые слова: невынашивание беременности, самопроизвольные аборты, преждевременные роды, микронизированный прогестерон.

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ І ОПТИМІЗАЦІЇ ПЕРІНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ

Огляд літератури

Л.Г. Назаренко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою генетики, акушерства, гинекології та медицини плода ХМАПО МЗ України, м. Харків
 О.О. Бибік, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог КНП «Клінічний пологовий будинок №6 Харківської міської ради», м. Харків

Невиношування вагітності є комплексною соціально-медичною проблемою, актуальність якої в усьому світі визначається стабільною частотою мимовільних абортів і передчасних пологів протягом півстоліття. Будучи типовою мультифакторною хворобою, передчасне преривання вагітності незалежно від терміну характеризується універсальним патогенетичним механізмом реалізації, яким є дефіцит прогестерону. Це обґрунтовує необхідність дотации препаратами прогестерону жінок, які мають реальний ризик невиношування і недоношування вагітності.

Метою огляду є узагальнення інформації, висвітленої в актуальних наукових публікаціях з високим рівнем доказовості, з питань ефективності застосування препаратів прогестерону для попередження досрочового спонтанного завершення вагітності та несприятливого перинатального результату. Для розуміння особливостей застосування препаратів микронизованого прогестерону, які гарантують максимальну результативність, в світі проведені дослідження з уточнення його застосування в зв'язку з ризиком недоношування, перинатальним результатом: дослідження PROMIS, TRISAN-1, TRISAN-2, OPPTIMUM, PRISM.

Доведено, що цільовими групами для призначення препаратів прогестерону є жінки із загрозою абортів на ранніх термінах вагітності, пацієнтки зі звичним невиношуванням. Застосування ними препаратів прогестерону (микронизованого) має на меті не тільки пролонгування вагітності, але й запобігання пізнім ускладненням. На теперішній час отримано переконливі докази (дослідження PRISM, 2019), що вагінальний микронизований прогестерон забезпечує значну результативність: частота живонародження в загальній популяції жінок із кров'янистими виділеннями в ранньому терміні вагітності (4153 спостереження) на 3% перевищує результати використання плацебо, при цьому найкращий ефект отриманий у жінок із трьома і більше викиднями в анамнезі, в яких шанс народити живу дитину (до 34 тижнів) є на 28% вищим. Констатируется зміна системи поглядів на оцінку ефективності прогестеренів в терапії невиношування вагітності, критерієм якої має вважатися живонародження, кращі перспективи життєздатності дитини, що забезпечується доведеною безпекою і позитивним впливом на перинатальні наслідки.

Ключові слова: невиношування вагітності, мимовільні аборти, передчасні пологи, микронизований прогестерон.

ACTUAL ASPECTS OF VAGINAL PROGESTERONE USE TO PREVENT REPRODUCTIVE LOSSES AND OPTIMIZE PERINATAL OUTCOMES

Literature review

L.G. Nazarenko, MD, professor, head of the Department of Genetics, Obstetrics, Gynecology and Fetus Medicine, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the MoH of Ukraine, Kharkiv
 O.O. Bibik, PhD, obstetrician-gynecologist of the Clinical Maternity Hospital No. 6 of the Kharkiv City Council, Kharkiv

Miscarriage is a complex socio-medical problem, the relevance of which throughout the world is determined by the stable frequency of spontaneous abortions and premature births for half a century. Premature termination of pregnancy as a typical multifactorial disease regardless of the term has a universal pathogenetic mechanism of realization, which is progesterone deficiency. This justifies the need for subsidies with progesterone drugs for women at the real risk of miscarriage and preterm pregnancy.

The aim of the review is to summarize the information of relevant scientific publications that have a high level of evidence on the effectiveness of progesterone drugs to prevent early spontaneous termination of pregnancy and an adverse perinatal outcome. To understand the features of micronized progesterone preparations that guarantee maximum effectiveness, to clarify the points of its application in connection with the risk of prematurity and perinatal outcome have been carried out studies in the world: PROMIS, TRISAN-1, TRISAN-2, OPPTIMUM, PRISM.

It is proved that the target groups for progesterone drugs are women with the threat of miscarriage in the early stages, patients with habitual miscarriage. Progesterone preparations (micronized progesterone) are aimed not only at prolonging pregnancy, but also at preventing late complications. To date, strong evidence has been obtained (PRISM, 2019) that vaginal micronized progesterone provides better results: live birth value in the general population of women with bloody discharge in the early period (4153 observations) is 3% more than placebo, best effect obtained women with a history of three or more miscarriages who have a 28% higher chance of a live baby (up to 34 weeks). A change in the system of views on assessing progesterone effectiveness in the treatment of miscarriage (its criterion is a live birth), the best prospects for viability, which is provided by proven safety and a positive effect on perinatal outcomes was noted.

Keywords: miscarriage, spontaneous abortion, premature birth, micronized progesterone.