

# К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГЕСТАГЕНОВ ПРИ ПОВТОРНЫХ РАНИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

## АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ



### Н.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., главврач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0003-3962-987X

#### Контакты:

Веропотвелян Николай Петрович  
ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики»  
50000, Кривой Рог,  
пл. Освобождения, 3а  
тел.: + 38 (0564) 92 49 30  
e-mail: genetika@ukrpost.ua

### ВВЕДЕНИЕ

Около 60% зигот человека элиминируется на пре- и ранних послеимплантационных стадиях эмбриогенеза, а 15–20% клинически верифицированных беременностей самопроизвольно прерываются в I триместре беременности преимущественно вследствие тератоназии [1–3] (табл. 1).

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), определяемое как самопроизвольное прерывание беременности два и более раза подряд, составляет 2% от числа всех беременностей, при этом в структуре невынашивания в целом частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20% [3].

### РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ И ИХ ПРИЧИНЫ

В этиологической структуре привычного выкидыша выделяют генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные и иммунологические факторы. Вместе с тем в практической медицине существуют большие противоречия относительно доминирования факторов и причин невынашивания.

Многочисленные исследования показали, что большинство (50–76%) ранних репродуктивных потерь обусловлены эмбриональной анеуплоидией [4–13] (табл. 2).

При этом чем меньшим является срок прерывания беременности, тем выше частота хромосомных аномалий (ХА) [14–18] (табл. 3).

**Таблица 1. Репродуктивные потери как естественный отбор**

Стадии развития	Репродуктивные потери, %
Не имплантировавшиеся оплодотворенные яйцеклетки	10–15
Доклинические потери беременности	22
Гибель зародыша в первые 5 нед после оплодотворения	20–25
Гибель на стадии завершения периода эмбриогенеза (6–10 нед)	15–20
Самопроизвольный аборт (СА) в ранний фетальный период (11–14 нед)	10–15

**Таблица 2. Популяционные исследования хромосомных аномалий у плода при замерших беременностях**

Авторы	Год исследования	Самопроизвольный аборт / Замершая беременность, абс. ч.	Хромосомные аномалии, %
J. Boue	1975	1 498	61,5
T. Hassold	1985	2 264	50,4
J. Kline	1987	2 098	37,6
J. Menasha	2005	1 203	65,8
Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов	2012	1 208	57,1
S. Mathew	2014	1 599	63,2
Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов	2016	1 808	54,97

**Таблица 3. Частота и типичные анеуплоидии на разных сроках репродуктивных потерь**

Стадии развития	Частота ХА, %	Доминирующие ХА
Преимплантационные потери	20	Широкий спектр
Доклинические потери	50	Разные
Гибель эмбриона в первые 5 нед после оплодотворения	35	Тетраплоидии, триплоидии, все трисомии, преимущественно +16, +22
Гибель эмбриона в 6–10 нед	20	45, X+; +14; +15; +16; +22; +8; +21; +13; +18; +20; 69, XYY; 92, XXXX
СА в ранний фетальный период (11–14 нед)	10–15	45, X; +21; +13; +18; +22; 69, XYY
Поздний выкидыш в 16 нед	4	45, X; +21; +13; +18; +22
Ранние преждевременные роды (22–28 нед)	1–2	+21; +13; +18; 45, X
Живорожденные	0,5–0,7	+21; +13; +18; 47, XXX; 47, XYY; 47, XXY; 45, X

Как сказал Н. Фэбрикант, иные врачи двадцать лет кряду делают одни и те же ошибки и называют это клиническим опытом [19]. Автор этого высказывания точно подметил суть медицины, основанной на мнении экспертов и собственном опыте. Однако в свете развития методов диагностики и лечения широкого спектра заболеваний, а также глобализации информационных процессов, касающихся врачебной деятельности, все большую актуальность приобретают принципы доказательной медицины, призванные помочь врачу в выборе оптимальной терапии для конкретного пациента.

Так, при изучении проблемы невынашивания беременности были сформированы группы причин с различными уровнями доказательности (оценка основывается на вероятности того, что различие между группами в исследовании равно или больше того, которое могло бы быть объяснено исключительно случайностью) (табл. 4).

Степень доказанности	Причины репродуктивных потерь	Уровень доказательности
Доказанные	Антифосфолипидный синдром, хромосомная патология	I
Вероятные	Маточные аномалии, тромбофилия	II
Маловероятные	Эндокринные (синдром поликистозных яичников, недостаточность лютеиновой фазы, гипотиреоз), инфекционные	III
Невыясненные	Аллоиммунные, патология эндометрия, психологические	Исследуются

Несмотря на то, что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) не относится к доказанным причинам невынашивания беременности (III уровень доказательности – маловероятные причины), внимание акушеров-гинекологов больше всего привлечено именно к этой патологии. Интересно отметить, что значительное число публикаций и научных докладов посвящено не доказательству того, что НЛФ является причиной ранних репродуктивных потерь, а применению препаратов прогестерона в терапии невынашивания беременности. При этом наибольшее число контраргументов сложилось в отношении сравнения эффективности микронизированного прогестерона и дидрогестерона.

В данной публикации мы не станем рассматривать токолитический, нейропротекторный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антиандрогенный и другие эффекты прогестерона. Наше внимание будет нацелено на терапию ранних репродуктивных потерь препаратами прогестерона.

**Основной задачей** данной работы является обобщение и анализ имеющихся на сегодняшний день данных, посвященных клиническим аспектам применения прогестагенов с целью снижения ранних репродуктивных потерь в контексте подходов доказательной медицины.

## МНЕНИЯ И ДИСКУССИИ

### Особенности терминологии

Разделение препаратов прогестагенов на натуральные и синтетические до сих пор вызывает большую путаницу. Так, например, широко распространено мнение, что термин «натуральный» подразумевает использование в

процессе производства препарата сырья растительного происхождения. На самом же деле термин «натуральный» определяет совсем не источник сырья (практически все гормоны производятся на основе сои или дикого ямса), а его структурное сходство с молекулой эндогенного гормона.

В этой связи уместно напомнить, что все прогестагены представляют собой лекарственные субстанции, синтезированные в условиях фармацевтического производства, и в свою очередь классифицируются на препараты натурального прогестерона и синтетические прогестины [20].

Натуральный прогестерон имеет ту же формулу и пространственную структуру, что и гормон, синтезируемый в организме человека. Другими словами, наиболее подходящим образом смысл данного понятия передает синоним «биоидентичный».

Синтетические прогестагены (или прогестины) – соединения, которые в той или иной степени отличаются по своей химической формуле/структуре от эндогенного стероида.

### Мнение различных профессиональных ассоциаций

Вагинальный микронизированный прогестерон одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США для поддержки лютеиновой фазы в первом триместре беременности, в то время как дидрогестерон в США не зарегистрирован и, как следствие, в акушерско-гинекологической практике там не применяется.

Истинный дефицит прогестерона выступает основной причиной ПНБ лишь у 12% женщин. При этом, по мнению ряда исследователей, смысл назначения препаратов прогестерона – не восполнение его дефицита, а коррекция иммунных нарушений, поскольку доказано, что экзогенный прогестерон оказывает заметное иммуномодулирующее действие на эндометрий [21, 22].

В 2015 году Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine) опубликовал свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ [23]. В документе отмечается, что в первую очередь необходимо исключить возможные причины НЛФ – провести диагностику вероятного наличия у женщины нарушений в центральном звене регуляции (гипоталамо-гипофизарное звено), заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии. После исключения этих эндокринных причин можно рассматривать эмпири-

ческое лечение, которое будет способствовать улучшению процессов имплантации, повышению восприимчивости эндометрия, поддерживать развитие беременности на ранних этапах.

Изданные в Нью-Йорке «Акушерские рекомендации, основанные на доказательной медицине» [24] содержат указание, что рутинное применение прогестерона во вторую фазу менструального цикла (МЦ) до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед после зачатия рекомендовано всем женщинам с ПНБ в анамнезе. При этом отмечается, что количество МЦ, которые требуют поддержки второй фазы с применением прогестерона, является неограниченным и индивидуальным [25].

Согласно официальному мнению Европейского Клуба гестагенов (European Progestin Club, EPC), для терапии и профилактики угрозы прерывания беременности рекомендован только дидрогестерон [26].

### Исследования PROMISE (2015), Kumar (2014) и др.

Среди публикаций, посвященных эффективности различных прогестагенов в лечении невынашивания беременности, больше всего обсуждений в последние годы вызывают результаты применения дидрогестерона и микронизированного прогестерона.

Научным обоснованием эффективности применения прогестагенов у женщин с угрожающим выкидышем послужили данные Кокрановского обзора, опубликованного в 2011 году [27]. Очевидно, что достоверность результата любого мета-анализа определяется количеством и качеством включенных в него исследований. По мнению самих авторов обзора, требуемым критериям в той или иной степени соответствовало только одно исследование из четырех (Pandian, 2009). Остальные три исследования были методологически слабыми и не имели достаточной статистической мощности в силу небольшого количества включенных в них пациентов. Эти обстоятельства не позволяют корректно оценить результаты данного мета-анализа с позиции доказательной медицины [27].

Многочисленные дискуссии в среде акушеров-гинекологов вызвали публикации результатов исследований, посвященных эффективности дидрогестерона (Kumar, 2014) и вагинального микронизированного прогестерона (PROMISE, 2015) у женщин с ПНБ [28, 29]. Сравнительная характеристика этих двух исследований представлена в таблице 5.

В обоих случаях на этапе включения в исследование у пациенток были исключены возможные известные причины невынашивания (анатомические, эндокринные, ХА у родителей, аутоиммунные и др.).

Важно отметить, что пациентки с привычным выкидышем в анамнезе, получавшие терапию прогестагенами в обоих исследованиях, не имели подтверждения клинического диагноза прогестероновой (лютеиновой) недостаточности. Таким образом, назначение данных препаратов не являлось патогенетически обоснованным и базировалось на эмпирическом подходе.

Мультицентровое исследование PROMISE (Progesterone in recurrent miscarriages) – первое рандомизированное контролируемое исследование с адекватной статистической мощностью, в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась частота рождения живых детей [28], в то время как в ранее опубликованных исследованиях с применением прогестагенов [29, 30] использовался относительный риск невынашивания.

По результатам исследования PROMISE не было определено достоверной разницы в показателях невынашивания и живорождения в группе вагинального прогестерона в сравнении с группой плацебо (65,8% (262 из 398 участниц) против 63,3% (271 из 428 участниц) соответственно, разница 2,5%). Авторы исследования не обнаружили увеличения риска врожденных аномалий плода у женщин, получавших микронизированный прогестерон в дозе 800 мг в сутки, по сравнению с плацебо. По мнению экспертов, исследование PROMISE продемонстрировало, что терапия с 5–6 недель беременности при ПНБ неясного генеза является уже «запоздалой» – большинство пациенток потеряло беременность на сроке 6–7 недель, едва вступив в исследование [31].

Таблица 5. Сравнительная характеристика исследований PROMISE и Kumar [28, 29]

Исследование	PROMISE, 2015	Kumar, 2014
Исследователи	Dr. Arri Coomarasamy, Birmingham, UK	Dr. Ashok Kumar, Delhi, India
Спонсор исследования	Imperial College, London, UK	Maulana Azad Medical College & Lok Nayak Hospital, India
Формат исследования	Мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое	Двойное слепое рандомизированное параллельное плацебо-контролируемое
Место проведения	36 центров в Великобритании, 9 в Нидерландах	Клиника медицинского колледжа Maulana Azad, Нью-Дели, Индия
Критерии включения	Необъяснимые СА ≥ 3 Возраст 18–39 лет Спонтанная беременность	Необъяснимые СА ≥ 3 Возраст 18–35 лет Спонтанная беременность
Общее количество участниц исследования	836	348
Количество пациенток основной группы	404	175
Начало терапии	После позитивного теста на беременность в моче, не позднее 6 нед гестации	После подтверждения сердцебиения плода, 4–8 нед гестации
Применяемый препарат и путь введения	Микронизированный прогестерон вагинально	Дидрогестерон перорально
Суточная доза	800 мг (400 мг x 2 раза)	20 мг (10 мг x 2 раза)
Продолжительность терапии	До 12 нед беременности	До 20 нед беременности

Исследование Kumar [29] продемонстрировало достоверное снижение показателя невынашивания в группе дидрогестерона по сравнению с плацебо (частота СА составила 6,9 и 16,8% соответственно,  $p = 0,004$ ). Кроме этого, в группе дидрогестерона была отмечена тенденция к снижению частоты преждевременных родов, кесарева сечения, количества новорожденных с малой массой тела, случаев задержки развития плода. Информация о влиянии препарата на риск врожденных аномалий плода в данной работе отсутствует.

Вместе с тем данные другого исследования, опубликованного в 2015 г., указывают на трехкратное повышение частоты рождения детей с врожденными пороками сердца при применении дидрогестерона в I триместре беременности [32].

В когортном исследовании, посвященном оценке здоровья и развития близнецов в возрасте 3–6 лет, матери которых принимали микронизированный прогестерон во время беременности, не было получено каких-либо данных о негативном влиянии микронизированного прогестерона [33].

### **Мета-анализ исследований по применению дидрогестерона и микронизированного прогестерона**

Последний электронный поиск публикаций, проведенный в октябре 2015 г., обнаружил в общей сложности 343 публикации о применении прогестагенов с целью лечения репродуктивных потерь [34]. Для мета-анализа были отобраны 8 исследований, отвечающих критериям отбора. В общей сложности в них были включены 3809 женщин: 1523 были отобраны с целью использования дидрогестерона, 1388 – для использования вагинального прогестерона в виде капсул и 898 – для использования вагинального прогестерона в виде геля. Все восемь исследований оценивали применение перорального дидрогестерона в дозах, варьирующих от 20 до 40 мг в сутки. Шесть из них сравнивали пероральный дидрогестерон и вагинальный прогестерон в виде капсул в дозах от 600 до 800 мг/сут [35–40]. В исследовании V. Tomić и соавторов (2015) сравнивалась эффективность применения дидрогестерона с вагинальным гелем прогестерона в дозе 90 мг/сут [41]. В публикации A. Ganesh и коллег (2011) представлены три исследования, сравнивающие эффективность применения перорального дидрогестерона с вагинальным прогестероном в виде капсул и геля [42].

Авторами мета-анализа было сделано заключение, что в лечении репродуктивных потерь пероральный дидрогестерон представляется столь же эффективным, как и вагинальный микронизированный прогестерон, однако в первом случае на неудобства применения жаловалось меньше женщин. Из-за различий в способах введения и путях поступления прогестерона анализ подгруппы дал важную информацию. Как отметили авторы, пероральный дидрогестерон не влияет на показатель наступления беременности. Наблюдаемое преимущество было небольшим, а оценка по-прежнему неточной. Тем не менее, авторы считают полученные данные достаточными для вывода, что дидрогестерон не вызывает клинически значимого снижения текущих или клинических показателей беременности.

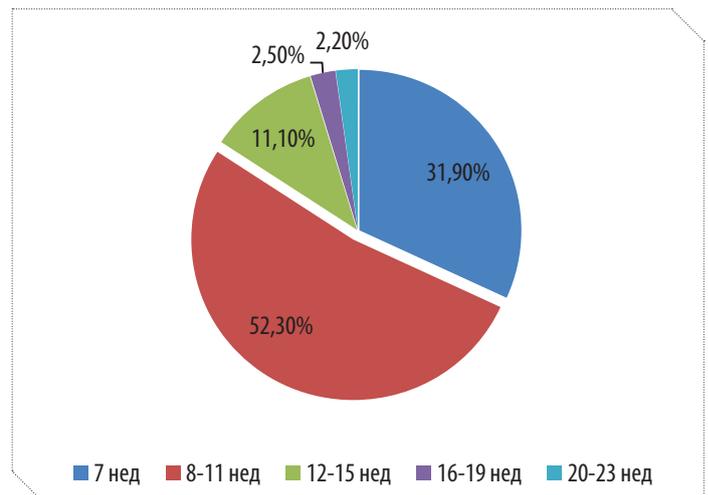
При сравнении с вагинальным гелем прогестерона авторы наблюдали, что пероральный дидрогестерон не влияет на текущие или клинические показатели беременности. Эффект по предупреждению СА является по-прежнему низким и не предполагает надежных выводов для любой из подгрупп.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Если сравнить результаты исследований PROMISE (2015) и Kumar (2014) более детально, то становится очевидным, что при внешнем сходстве эти исследования подобны настолько, насколько созвучны фамилии их авторов при разном написании (Soomarasamy и Kumar).

При аналогичности критериев включения пациенток в упомянутые исследования принципиальными, помимо административно-территориальных и климатогеографических отличий, являются существенные различия в сроках начала и завершения сохраняющей терапии.

Не отдавая предпочтения ни одному из обсуждаемых прогестагенов, к оптимистичным результатам исследования Kumar [29], с нашей точки зрения, нужно относиться скептически, поскольку начало применения дидрогестерона превышало наиболее критические сроки естественной элиминации аномальных эмбрионов (35% зародышей элиминируются на сроке до 6 нед гестации). Терапия началась после подтверждения сердцебиения эмбриона, т. е. были исключены случаи анэмбрионии и гибели эмбриона до начала исследования. Например, в рандомизированной выборке замерших беременностей в сроке от 5 до 11 нед гестации 30,6% случаев составили анэмбрионии, половина из которых была обусловлена анеуплоидиями [43]. Другим немаловажным обстоятельством является тот факт, что в сроках с 12 по 20 нед происходит только 13% всех СА, тогда как в сроках до 11 нед – 84% [44]. Частота самопроизвольных аборт в зависимости от срока гестации представлена на рисунке.



**Рисунок.** Частота самопроизвольных абортов в зависимости от срока гестации [44]

Анализ статистических данных за период с 1997 по 2008 гг. показал увеличение доли беременных женщин в Великобритании в возрасте старше 35 лет с 8 до 20% (в США –

до 60, а в Нидерландах – до 15%) [45]. Среди женщин с невынашиванием беременности их доля еще выше за счет нереализованного материнства. Исходя из этого, в исследовании PROMISE доля женщин в возрасте 35–39 лет может составлять около 25% (средний возраст 32,5 г. по сравнению со средним возрастом 25,3 г. в исследовании Kumar). При этом доля ХА при СА от 18 до 35 лет составляет в среднем 48%, а в 35–39 лет – 74% [46], кроме того, с учетом наличия у женщин более трех СА в анамнезе вероятность ХА после 35 лет возрастет еще в 1,68 раза [42], т. е. у пациенток, включенных в исследование PROMISE, отмечался значительно более высокий уровень невынашивания за счет увеличения количества анеуплоидных беременностей среди женщин старше 35 лет. Таким образом, не менее чем в 65–70 беременностях в исследовании PROMISE был предопределен неблагоприятный исход независимо от назначения какой-либо сохраняющей терапии, включая прогестагены. Поэтому мы считаем ошибочным мнение отдельных экспертов о запоздалом назначении микронизированного прогестерона и необходимости его еще более раннего применения [31], поскольку назначение дидрогестерона только после регистрации сердцебиения эмбриона в исследовании Kumar, напротив, имело более высокую эффективность.

Данное обстоятельство объясняется тем, что в исследовании Kumar заведомо была сформирована группа пациенток со значительно более высокими шансами на вынашивание беременности, чем в исследовании PROMISE, где терапию начинали с момента положительного теста на беременность. Гибель эмбриона наступила на 2–3 недели позже (в сроке 10,1 (6–18) нед в Kumar против 7,5 (6–8) нед в PROMISE), поэтому различие в количестве СА в исследовании Kumar (16,8%) и PROMISE (32,8%) вполне прогнозируемо. Если из числа участниц исследования PROMISE, принимавших микронизированный прогестерон, у которых беременность закончилась СА, вычесть 65 пациенток с заведомо неблагоприятным исходом (с учетом доли анэмбрионий и ХА у женщин старше 35 лет), то оставшийся процент потерь (68/404 – 16,8%) будет таким же, как и в исследовании Kumar.

Соответственно, сравнение эффективности применения дидрогестерона и микронизированного прогестерона по результатам этих двух исследований как минимум некорректно.

Согласно результатам мета-анализа M.W. Barbosa и соавторов [34], сравнение двух групп прогестагенов сводится к удобству применения дидрогестерона по сравнению с трансвагинальным прогестероном. Однако прогестерон можно принимать также перорально и сублингвально, и этот аспект не настолько значим по сравнению с вопросом эффективности и безопасности применения препаратов. При этом гормон, введенный перорально, будет проходить первичный пассаж через печень в отличие от вагинального пути введения, при котором концентрация прогестерона в силу механизма обратного осмоса максимальна в таргетной области – слоях тела матки. К тому же, в системный кровоток прогестерон поступает в значительно меньших количествах, что снижает фармакологическую нагрузку на печень.

По нашему мнению, назначение прогестагенов нужно начинать после установления жизнеспособности эмбриона, при этом применение на ранних сроках беременности осуществлять только в случае клинически доказанной НЛФ, а также у пациенток в циклах и программах вспомогательных репродуктивных технологий для обеспечения синхронной рецепторной трансформации эндометрия в «окно имплантации». Отдельного рассмотрения заслуживает назначение прогестагенов при гистологически верифицированном хроническом эндометрите у женщин с ПНБ с целью интенсификации регенераторных реакций эндометрия [48].

С момента визуализации плодного яйца у пациенток с ПНБ назначать прогестагены следует с учетом его роста, поскольку снижение скорости роста плодного яйца до менее чем 0,7 мм/сут может быть признаком угрозы СА, а при 0,2 мм/сут – замершей беременности [49, 50]. В случае неразвивающейся беременности задержка погибшего эмбриона в полости матки может быть связана с наличием продолжающейся гормонопродуцирующей функции трофобласта, блокирующей сократительную деятельность матки после гибели эмбриона [43, 51]. Таким образом, дополнительный прием прогестагенов даже при гибели эмбриона может способствовать персистенции плодного яйца на несколько дней и даже недель, но не сохранению беременности.

Неосвещенным также остается вопрос корректной дозировки прогестагенов, применяемых при терапии невынашивания. Одним из факторов риска приема чрезмерно больших доз экзогенного прогестерона может быть блокировка рецепторов эндометрия с нарушением их восприимчивости и другими негативными эффектами [52], что тоже требует дальнейшего изучения. В этом случае эффективность терапии будет зависеть не только от самого факта приема прогестагенов, но и от подбора оптимальной дозировки индивидуально для каждой пациентки.

В настоящее время продолжается набор пациенток в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PRISM, включающее 4000 женщин с кровомазаниями на ранних сроках, результаты которого ожидаются в 2018 году. Целью исследования является проверка гипотезы, повышает ли вагинальный прогестерон, назначенный как можно скорее после подтверждения видимой внутриматочной беременности с продолжением терапии до 16 полных недель гестации, частоту рождения живых детей после 34 полных недель по крайней мере на 5% по сравнению с плацебо.

Надеемся, что при выполнении данного исследования будут соблюдены все необходимые критерии доказательной медицины, и результаты отобразят истинную картину в области применения прогестагенов для лечения невынашивания в ранние сроки беременности.