

# Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестагенами угрожающего или привычного невынашивания беременности

**Adolf E. Schindler<sup>1</sup>, Howard Carp<sup>2</sup>, Rene Druckmann<sup>3</sup>, Andrea R. Genazzani<sup>4</sup>, Johannes Huber<sup>5</sup>, Jorge Pasqualini<sup>6</sup>, Karl W. Schweppe<sup>7</sup>, and Julia Szekeres-Bartho<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Institute for Medical Research and Education, University Clinic, Essen, Germany,

<sup>2</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel,

<sup>3</sup>Department of Gynecology, ANEMO – Menopausecenter, Nice, France

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

<sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>6</sup>Hormones and Cancer Research Unit, Paris, France

<sup>7</sup>Endometriosis Center Ammerland, Westerstede, Germany

<sup>8</sup>Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School Pecs University, Pecs, Hungary

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–3. *Адаптировано – С.А. Шурьяк*

Эти рекомендации разработаны группой европейских экспертов и основаны на данных клинических исследований. Основная цель их создания – обобщить все доступные доказательства в общие рекомендации по профилактике или лечению невынашивания беременности, которые дадут гинекологам, акушерам и специалистам репродуктивной медицины инструкцию касательно профилактики и лечения в интересах сохранения беременностей. Это связано с тем, что ряд заявлений, мнений и рекомендаций уже опубликованных ранее по этой теме, не полностью согласованы между собой.

**Ключевые слова:** выкидыши, профилактика, прогестагены.

Европейский клуб прогестинов (ЕКП) был основан в 1996 году. С тех пор был проведен 21 симпозиум ЕКП в рамках различных конгрессов: Всемирный конгресс международного общества гинекологической эндокринологии (World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology), Всемирный конгресс международного общества менопаузы (World Congress of the International Menopause Society) и конгрессы европейского общества менопаузы и андропазузы (EMAS, ESG).

Кроме семи членов-основателей ЕКП (Schindler, Campagnoli, Druckmann, Huber, Pasqualini, Schweppe, Thijssen), многие эксперты были вовлечены в обсуждение (Bouchard, Genazzani, Gompel, Mueck, Sitruk-Ware, Skouby, Soederquist, Stanczyk, Zaimul).

В настоящий момент опубликованы 134 статьи в международных журналах: Gynecological Endocrinology, Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Maturitas, Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.

Эти рекомендации разработаны группой европейских экспертов и основаны на данных клинических исследований. Основная цель их создания – обобщить все доступные доказательства в общие рекомендации по профилактике или лечению невынашивания беременности, которые дадут гинекологам, акушерам и специалистам репродуктивной медицины инструкцию касательно профилактики и лечения в интересах сохранения беременностей. Это связано с тем, что ряд заявлений, мнений и рекомендаций, уже опубликованных ранее по этой теме, не полностью согласованы между собой.

Данные публикации представлены ниже:

1). Руководство Королевского колледжа акушеров и гинекологов, 2011 (Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Guidelines, 2011 (RCOG)) [1].

2). Общество акушеров-гинекологов Индонезии, 2011 (Indonesian Obstetric and Gynecologic Society, 2011) [2].

3). Заявление Королевского колледжа акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии с последним обновлением в марте 2013 (Statement of the Australian and New Zealand Royal College of Obstetricians and Gynecologists last reviewed March 2013 (RANZCOG)) [3].

4). Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (Practice Committee of the ASRM 2013) [4].

5). Руководство Национального института по улучшению здоровья и медицинской помощи, 2012 (NICE Guidelines 2012, Clinical guidelines) [5].

6). Руководство Национального института по улучшению здоровья и медицинской помощи, 2013 (NICE Guidelines 2013, Miscarriage – NICE CKS) [6].

7). Руководство общества акушерства и гинекологии Саудовской Аравии, 2014 (Saudi Society of Obstetrics and Gynecology Guidelines, 2014) [7].

## Термины и определения

Это руководство рассматривает два типа выкидышей:

1. Угрожающий выкидыш.

2. Рецидивирующий (привычный) выкидыш.

Диагноз угрозы прерывания беременности устанавливается у пациенткам со сроком гестации менее 20 нед, у которых наблюдалось вагинальное кровотечение без расширения канала шейки матки или укорочения шейки матки. Вагинальное кровотечение могло быть как с незначительными кровянистыми выделениями, так и с тяжелым вагинальным кровотечением от нескольких часов до нескольких дней [8]. Временной промежуток – до 24 нед беременности [6].

Диагноз рецидивирующего (привычного) выкидыша основывается на акушерско-гинекологическом анамнезе с двумя или более спонтанными выкидышами подряд (Королевский колледж акушеров и гинекологов [3]) или определяется как три или более последовательные спонтанные потери беременности [3].

*Гормональные и биохимические предпосылки*

В организме человека прогестерон является доминирующим гормоном во время беременности. Он важен не только на этапе зачатия и имплантации, но и на протяжении всей беременности вплоть до наступления родов [9, 10]. Во время I триместра беременности прогестерон продуцируется в основном желтым телом яичника, а затем функцию по продукции и секреции прогестерона начинает перенимать на себя плацента, тем самым создается так называемый лютеоплацентарный сдвиг между 8-й и 12-й неделями беременности. Во время этого сдвига значения эндогенного прогестерона могут перестать расти или даже происходит снижение его уровня [9,10]. Именно в это время чаще всего возникают клинические симптомы угрозы прерывания беременности или рецидивирующие (привычные) выкидыши. Выражаясь биологическим языком: это период, который является уязвимым в отношении эндогенной секреции прогестерона, в частности, при нарушениях лютеиново-плацентарного сдвига. Эти нарушения могут быть обусловлены либо снижением функции желтого тела, либо задержкой и/или дефицитом секреции плацентарного прогестерона [9, 10]. Кроме того, при индукции овуляции уровень прогестерона вначале может быть достаточно высоким, а затем происходит быстрое снижение прогестерона. Это приводит к кровотечению, что является клиническим проявлением угрозы прерывания беременности [10]. В целом, в течение I триместра самопроизвольный выкидыш может произойти у 10–20% беременных [11, 12]. Пониженный уровень эндогенного прогестерона наблюдается у женщин с различными факторами риска (недостаточность желтого тела; все женщины после репродуктивных процедур (ЭКО и ИКСИ); женщины с привычным выкидышем в анамнезе, а также беременные, переносящие стресс) [13].

*Терапевтический подход для беременных с угрозой прерывания беременности*

В Кокрановском обзоре, проведенном Wahabi в 2008 г. и обновленном в 2011 г. [14, 15], была рассмотрена эффективность прогестагенов для лечения угрозы выкидыша. Первый мета-анализ Wahabi от 2008 г. [14] включал только два исследования (84 участника) с вагинальным прогестероном. Первое исследование было проведено Gerhard [16], в котором сравнивали вагинальные суппозитории 25 мг прогестерона дважды в день с плацебо, оба препарата принимали до выкидыша или через 14 дней после прекращения кровотечения. Однако только у 34 из 56 женщин жизнеспособность плода была подтверждена УЗИ, поэтому они были включены в мета-анализ. Во втором исследовании сравнивали эффективность вагинального микронизированного прогестерона в виде геля 90 мг один раз в день с плацебо [17].

Все участницы соответствовали критериям включения в мета-анализ. Окончательным выводом было отсутствие доказательств эффективности применения вагинального прогестерона по сравнению с плацебо в контексте снижения риска невынашивания беременности (относительный риск 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17–1,30). Таким образом, доказательств в поддержку рутинного применения вагинального прогестерона для лечения угрожающего выкидыша не было обнаружено. На основании немногочисленных данных этих двух исследований с методологией низкого качества автор пришел к выводу об отсутствии доказательств в поддержку рутинного применения гестагенов для лечения угрожающего выкидыша.

Wahabi обновил Кокрановский обзор в 2011 году, включив два дополнительных исследования с дидрогестероном, увеличив количество участниц с 84 до 421; данный обзор был недавно опубликован [18] и [19]. Как результат включения исследований с дидрогестероном были обнаружены доказа-

тельства снижения частоты самопроизвольного выкидыша при использовании гестагенов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение рисков [ОР] 0,53; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,35–0,79). Был также сделан вывод о том, что использование прогестагенов является эффективным в лечении угрожающего выкидыша; при этом, доказательств повышения частоты случаев гипертонии, связанной с беременностью, дородовых кровоизлияний или пороков развития у новорожденных не было обнаружено. Но все же мощность мета-анализа ограничивалась исследованиями.

Третий систематический обзор, проведенный Carr [20], включил наибольшее количество участников (n=660 из пяти исследований с применением дидрогестерона) и, соответственно, дал возможность сделать более надежные выводы, чем в двух предыдущих систематических обзорах [14, 15].

Результаты данного обзора свидетельствовали о статистически значимом снижении отношения шансов для выкидыша при применении дидрогестерона по сравнению со стандартным уходом, составив 0,47 (доверительный интервал [ДИ] 0,31–0,7). Также отмечалось, что поскольку два из всех включенных исследований были опубликованы еще в 1967 г., оценить возможную системную ошибку не представлялось возможным. Однако даже после исключения данных этих двух исследований из мета-анализа было выявлено снижение частоты выкидышей в группе лечения по сравнению со стандартным медицинским уходом (отношение шансов 0,42, ДИ 0,25–0,69).

В заключение необходимо отметить, что в отношении женщин с клиническим диагнозом «угрожающий выкидыш» теперь доступны данные мета-анализов нескольких небольших исследований, которые позволяют предположить, что прогестагены, **а именно дидрогестерон**, обладают большей эффективностью в снижении частоты спонтанного выкидыша, чем плацебо или отсутствие лечения. Эти данные охватывают важнейшую область лютеоплацентарного сдвига. Рекомендуется проведение дополнительных хорошо спланированных исследований для подтверждения данных результатов.

**Рекомендация 1**

У женщин с клиническим диагнозом «угрожающий выкидыш» при применении дидрогестерона наблюдается сокращение частоты самопроизвольного выкидыша	Рекомендации на основе консенсуса [15, 20]
---	--

*Профилактика для женщин с рецидивирующим (привычным) невынашиванием в анамнезе*

В Кокрановском систематическом обзоре, проведенном авторами Naas & Ramsey [21], проанализировано использование прогестагенов для профилактики выкидыша до 20 нед беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В отношении акушерских анамнезов не применяли ограничений, а именно, данный обзор включал как пациенток с угрозой выкидыша, так и с привычным выкидышем. В обзор были включены рандомизированные или частично-рандомизированные исследования и различные составы лекарственных средств. Основные результаты свидетельствовали об отсутствии доказательств снижения частоты выкидыша при применении прогестагена и снижения частоты выкидышей в зависимости от пути введения (пероральный, вагинальный, внутримышечный) препарата при совместной оценке исследований пациенток с угрозой выкидыша и рецидивирующим выкидышем.

Был проведен субгрупповой анализ четырех исследований (n= 225), включавших женщин с рецидивирующим выкидышем (три или более выкидыша подряд): два исследова-

ния дидрогестерона [22, 23], одно исследование медроксипрогестерона и одно исследование, в котором гранулы прогестерона вводили в ягодичные мышцы. Вывод данного субгруппового анализа – прогестагенная терапия показала статистически значимое снижение частоты выкидышей по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов Пето [ОШ] 0,39; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,21–0,72). Однако качество методологий, используемых в данных четырех исследованиях, было низким. Статистически значимых различий между гестагенной терапией и плацебо/группой контроля в частоте преждевременных родов, смертности новорожденных или генитальных аномалий/вирилизаций не было обнаружено. Ни в одном из исследований не сообщалось о неблагоприятных материнских эффектах. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного, с параллельными группами, плацебо-контролируемого исследования под руководством Kumaг и соавторов [24], изучавшего влияние применения дидрогестерона на ранних сроках беременности на исход беременности и его корреляцию с уровнем цитокинов Th1 и Th2. Лечение проводили с момента подтверждения беременности и до 20 нед гестации. Исследование выполняли в одном из главных государственных родильных домов Индии, и его финансирование осуществлялось исключительно за счет государственных субсидий. В дополнение к 360 пациентам с тремя и больше потерями беременности в I триместре, Индийский Совет по медицинским исследованиям запросил осуществить набор 180 здоровых беременных с отсутствием

случаев выкидышей в анамнезе и, как минимум, с 1 живорождением, в качестве группы контроля. Все пациенты были включены в исследование на 4–8-й неделе беременности и находились под наблюдением до 20 нед беременности.

Исследование показало более низкую частоту выкидышей при применении дидрогестерона (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,3–5,9). Средний гестационный возраст при рождении был выше в группе дидрогестерона.

В заключение необходимо добавить, что в отношении женщин с тремя или более выкидышами в анамнезе в настоящее время доступны данные мета-анализов нескольких небольших исследований и крупного двойного слепого, рандомизированного, с параллельными группами, плацебо-контролируемого исследования, которые позволяют предположить, что прогестагены, **а именно дидрогестерон**, обладают большей эффективностью в снижении частоты выкидышей, чем плацебо.

**Рекомендация 2**

У женщин с клиническим диагнозом «привычное невынашивание беременности» при использовании дидрогестерона снижается частота выкидышей	Рекомендации на основе консенсуса [21, 24].
--	---

**Декларация интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [Guideline no. 17]. London, UK; 2011.
- Indonesian Obstetric and Gynecological Society (HIFERI-POGI). Methodological guidelines for recurrent miscarriage. Jakarta; 2011.
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Progesterone support of the luteal phase and the first trimester. 2013. Available from: <http://www.ranzcog.edu.au/doc/progesterone-support-of-the-luteal-phase-and-early-pregnancy.html>.
- Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Definition of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;99:63.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline 154. Ectopic pregnancy and miscarriage. December 2012. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg154>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Miscarriage Clinical Knowledge Summaries. July 2013. Available from: <http://cks.nice.org.uk/miscarriage>.
- Saudi Society of Obstetrics and Gynecology Guidelines (SOGS). National Guidelines for prevention and treatment of miscarriages. *Saudi J Obstet Gynecol* 2014;15:40–63.
- Coppola PT, Coppola M. Vaginal bleeding in the first 20 weeks of pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:667–77.
- Schindler AE. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:51–7.
- Schindler AE. Progestogens for treatment and pregnancy disorders. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;3:453–460.
- Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the ‘black box’ of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002;8:333–43.
- Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997; 351:32–4.
- Blois SM, Joachim R, Kandil J, et al. Depletion of CD8+Cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 profile. *J Immunology* 2004;172:5893–9.
- Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18:CD005943.
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD005943.
- Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Double blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. *Bio Res Preg Perinatol* 1987;8:26–34.
- Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2004;1034:200–10.
- El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas* 2009;65:S43–6.
- Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas* 2009;65:S47–50.
- Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:983–90. 21.
- Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003511.
- El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:431–4.
- MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1972;40:394–402.
- Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 102:1357–1363.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015