

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

Adolf E. Schindler¹, Howard Carp², Rene Druckmann³, Andrea R. Genazzani⁴, Johannes Huber⁵, Jorge Pasqualini⁶, Karl W. Schweppe⁷, and Julia Szekeres-Bartho⁸

¹Institute for Medical Research and Education, University Clinic, Essen, Germany,

²Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel,

³Department of Gynecology, ANEMO – Menopausecenter, Nice, France

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria

⁶Hormones and Cancer Research Unit, Paris, France

⁷Endometriosis Center Ammerland, Westerstede, Germany

⁸Department 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 андропаузы (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 рецидивизирующие (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 рецидивизирующим (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 рецидивизирующим выкидышем.

Был проведен субгрупповой анализ четырех исследований (n= 225), включавших женщин с рецидивизирующим 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, Esmaeil 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