

И.В. САВЕЛЬЕВА¹, Д.М.Н., О.В. ШИРОКОВА¹, К.М.Н., Е.А. БУХАРОВА¹, И.Б. ПОЛЯНСКАЯ¹, К.М.Н., Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ¹, К.М.Н., Е.П. КРАСНИКОВА¹, К.М.Н., Е.Г. ПРОДАНЧУК¹, К.М.Н., П.В. ДАВЫДОВ¹, Н.В. НОСОВА¹, С.С. ДЗЮБЕНКО², А.В. ПЛИСЕЦКИЙ³

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Клинический родильный дом № 6, Омск

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Цель исследования: оценить течение беременности на фоне применения микронизированного прогестерона (лекарственного препарата Праджисан) у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 230 женщин с НБ в анамнезе. Из них 128 пациенток получали прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном 300 мг/сут интравагинально в лютеиновой фазе менструального цикла на протяжении 3 мес. и после положительного теста на беременность в дозе 200 мг 2 р/сут до 12 нед. (I группа); 102 беременных начали прием препарата микронизированного прогестерона 200 мг 2 р/сут интравагинально с момента диагностики беременности до 12 нед. гестации (II группа). Всем пациенткам выполнялся полный спектр общеклинических исследований в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В процессе исследования фиксировались данные относительно течения настоящей беременности, наличие осложнений со стороны матери и плода. Статистический анализ данных выполнен с использованием программного пакета Statistica 10.0 Rus. **Результаты исследования:** основным критерием эффективности проводимого лечения было вынашивание настоящей беременности до 22 нед. гестации. В I группе (пациентки, прошедшие прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном) частота прерывания беременности составила 0,8%, тогда как во II группе (прием микронизированного прогестерона был начат с момента диагностики беременности) – 7,8% ($p < 0,05$). В результате анализа полученных данных было показано снижение риска прерывания беременности у пациенток с НБ в анамнезе при применении препарата микронизированного прогестерона с прегравидарного этапа в сравнении с применением микронизированного прогестерона только с наступлением беременности ($p < 0,05$). **Заключение:** продемонстрированы эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона (препарат Праджисан) в комплексе прегравидарной подготовки женщин с НБ в анамнезе. Применение микронизированного прогестерона с момента диагностики беременности менее эффективно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, беременность, микронизированный прогестерон, прегравидарная подготовка, Праджисан.

I.V. SAVELYEVA¹, MD, O.V. SHIROKOVA¹, PhD in medicine, E.A. BUKHAROVA¹, I.B. POLYANSKAYA¹, PhD in medicine, E.G. GALYANSKAYA¹, PhD in medicine, E.P. KRASNIKOVA¹, PhD in medicine, E.G. PRODANCHUK¹, PhD in medicine, P.V. DAVYDOV¹, N.V. NOSOVA¹, S.S. DSUBENKO², AV. PLISETSKII³

¹ Omsk state medical university, Omsk, Russia

² Clinical maternity hospital №6, Omsk, Russia

³ City clinical hospital of emergency medical service № 1, Omsk, Russia

THE MICRONIZED PROGESTERONE IN COMPLEX THERAPY OF PREGNANT WOMEN WITH MISSED ABORTION IN THE ANAMNESIS
Objective. To evaluate the course of pregnancy against the background of use of the micronized progesterone (Prajisun) at women with missed abortion in the anamnesis.

Subjects and methods. In a research 230 women with missed abortion in the anamnesis. From them 128 patients received pre-conception treatment by the micronized progesterone of 300 mg per a day intravaginally in a luteal phase of menstrual cycle for 3 months and 200 mg twice a day after positive pregnancy test up to 12 weeks (the I group); 102 pregnant women have begun intake of medicine of the micronized progesterone of 200 mg twice a day intravaginally from the moment after diagnostics of pregnancy up to 12 weeks of a gestation (the II group). To all patients the full range of all-clinical trials according to the Order MOH Russian Federation № 572n «About the statement of the Order of delivery of health care on the «obstetrics and gynecology (except for use of auxiliary reproductive technologies)» profile was carried out. In the course of the research the courses of the real pregnancy given relatively were fixed: existence of complications from mother and a newborn. The statistical analysis of data is made with use of Statistica 10.0 Rus. **Results.** The main criterion for the therapy effectiveness was prolongation of the pregnancy up to 22 weeks of a gestation. In the I group (the patient who have pregravid preparation by micronized progesterone), the frequency of termination of pregnancy was 0,8% whereas in the II group (intake of the micronized progesterone has been begun after the pregnancy diagnostics) – 7,8% ($p < 0,05$). As a result of the analysis of the obtained data decrease in risk of termination of pregnancy at patients with a cancelled abortion has been shown in the anamnesis at use of medicine of the micronized progesterone from a pregravidary stage in comparison with primeneiy the micronized progesterone only with pregnancy approach ($p < 0,05$). **Conclusion.** Results of a research demonstrate effectiveness and safety of micronized progesterone (Prajisun) in a complex of pregravid preparation of women with missed abortion in the anamnesis. Use of the micronized progesterone after the diagnostics of pregnancy is less effective.

Keywords: missed abortion, pregnancy, micronized progesterone, pre-conception preparation, Prajisun.

Частота неразвивающейся беременности (НБ) продолжает увеличиваться во всех странах мира. В проведенных ранее социозидемиологических исследованиях было установлено, что в России около 25% беременностей заканчиваются НБ, что составляет 45–88% в структуре НБ I триместра [1–3]. Длительная задержка эмбриона или плода в полости матки приводит к развитию синдрома мертвого плода, что создает угрозу здоровью и жизни женщины [1, 2, 4]. Нерешенной проблемой современного акушерства является отсутствие единой тактики ведения беременных с НБ в анамнезе. Одной из первостепенных задач в этом отношении является повышение эффективности прегравидарного этапа. При снижении выработки прогестерона формируется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла с формированием неполноценного эндометрия [5, 6]. Дотация прогестерона в комплексе прегравидарной подготовки чрезвычайно важна. Общеизвестно, что прием прогестерона во вторую фазу менструального цикла статистически значимо снижает риск прерывания беременности у данной категории пациенток [7, 8]. Цель настоящего исследования – оценить течение беременности на фоне применения микронизированного прогестерона (лекарственного препарата Праджисан) у женщин с НБ в анамнезе, начиная с прегравидарного этапа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 230 женщин с НБ в анамнезе. Из них 128 пациенток получали прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном 300 мг/сут интравагинально в лютеиновой фазе менструального цикла на протяжении 3 мес. (в качестве поддержки лютеиновой фазы) и после положительного теста на беременность в дозе 200 мг 2 р/сут до 12 нед. (I группа); 102 беременных начали прием препарата микронизированного прогестерона 200 мг 2 р/сут интравагинально с момента

диагностики беременности до 12 нед. гестации (II группа). Всем пациенткам выполнялся полный спектр общеклинических исследований в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Нерешенной проблемой современного акушерства является отсутствие единой тактики ведения беременных с НБ в анамнезе. Одной из первостепенных задач в этом отношении является повышение эффективности прегравидарного этапа

Критерии включения: пациентки с НБ в анамнезе, возраст – от 18 до 40 лет; информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Назначение пациентке препарата микронизированного прогестерона (Праджисан) выполнялось в соответствии с инструкцией.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 40; применение других гестагенов в настоящее время; беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; миома матки; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации.

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0 Rus. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm s$). В случае ненормального распределения количественных признаков они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me и $IQS - 25\%, 75\%$). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы (при $p < 0,05$ критическое значение $\chi^2 = 3,841459$).



Счастье быть женщиной

Праджисан
прогестерон

РЕАЛИЗУЕТ ВСЕ СВОЙСТВА ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ДО 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ¹⁻⁸

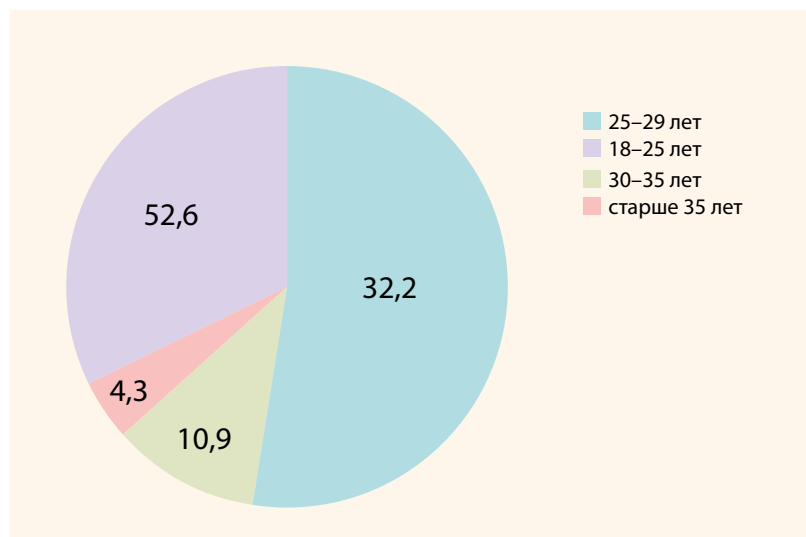
Неизменный состав с момента регистрации¹

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Праджисан от 25.10.2016 www.gfrsrominzd.ru 2. При наличии показаний согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Бруно Де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности. Российский Вестник Акушера гинеколога №3, 2003. 4. Nilius and Johansson, 1971; Norman et al., 1991; Archer et al., 1995; Artini et al., 1995. 5. Маклекова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А. Роль ПИВБ и цитокинов в патогенезе преждевременных родов// Status Praeensis. - М., 2014. № 7 с. 57-61. 6. Jiang et al., 1992. 7. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTraford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J 1985; 290: 13-14. Kind FA, Ciccio LA, Benagiano G. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. J Steroid Biochem 1978; 9: 83-84. 8. Maxson WS, Hargrove JT. Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertil Steril 1985; 8. Радзинский В.Е., Орданец И.М., Тобедина О.С., Алиева Э.А. «Конверсия» спонтанной беременности. Status Praeensis 2014; № 1, стр. 25-31.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва, 129223, г. Москва, ул. Проспект Мира, д. 119, стр. 537/2. Тел: +7 (495) 234-51-70, факс: +7 (495) 234-56-19. www.sunpharma.com/russia

Март 2018 RxPrajHealth-7-3-18

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Рисунок 1. Распределение беременных по возрасту

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты клинико-статистического анализа течения беременности и исхода родов для матери и плода, результаты комплексного обследования, ведения и динамического наблюдения 230 женщин с НБ в анамнезе. Распределение беременных по возрасту отражено на рисунке 1. При изучении возрастного состава установлена преобладающая численность женщин в возрасте от 18 до 24 лет ($52,6 \pm 2,5\%$), в возрасте от 25 до 29 лет было $32,2 \pm 2,3\%$, от 30 до 34 лет – $10,9 \pm 1,5\%$, старше 35 лет – $4,3 \pm 1,6\%$ от общего числа наблюдавшихся женщин.

Среди женщин с НБ в анамнезе 87,0% пациенток имели те или иные осложнения беременности. Во время данного исследования наиболее частым осложнением было угрожающее прерывание беременности, которое было выявлено у 43,1% обследованных II группы (пациентки без прегравидарной подготовки) и у 11,7% – в группе I, т. е. в 3,5 раза реже

Среди женщин с НБ в анамнезе 87,0% пациенток имели те или иные осложнения беременности. Во время данного исследования наиболее частым осложнением было угрожающее прерывание беременности, которое было выявлено у 43,1% обследованных II группы (пациентки без прегравидарной подготовки) и у 11,7% – в группе I, т. е. в 3,5 раза реже. Различия статистически значимы ($\chi^2 = 29,4$; $p < 0,05$). У беременных из I группы с полноценной прегравидарной подготовкой НБ произошла в 1 случае, самопроизвольных прерываний беременности не было. В то время как в группе II НБ имела место у 3 (2,9%) беременных, самопроизвольный выкидыш произошел у 5 (4,9%) пациенток, при этом различия оказались

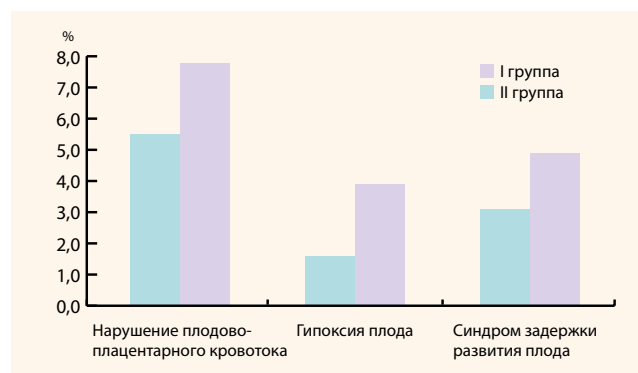
статистически значимыми ($\chi^2 = 7,5$; $p < 0,05$). С рецидивами угрозы прерывания беременности в стационаре находилось 6,7% беременных II группы. Продолжительность пребывания в стационаре по поводу угрожающего прерывания беременности до 22 нед. составила в среднем $9,6 \pm 2,3$ сут. В группе I повторных госпитализаций по поводу угрожающего прерывания беременности не требовалось.

Другим осложнением первой половины беременности у женщин I группы был ранний токсикоз, который выявлен в 10,9% случаев. При этом в группе II ранний токсикоз выявлен несколько чаще (16,7%), однако статистически значимого различия между группами не выявлено ($\chi^2 = 1,6$).

Еще одним осложнением в первой половине беременности была анемия (уровень гемоглобина 110 г/л и ниже), которая в I группе наблюдалась у 46 (35,9%) беременных. В группе II указанное осложнение было у 54 (52,9%) пациенток (различия статистически значимы; $\chi^2 = 6,7$; $p < 0,05$). Наши наблюдения не противоречат литературным данным – согласно исследованиям З.Б. Хаятовой [9], анемия – довольно частый спутник у женщин с потерей плода в анамнезе, причем до беременности цифры гемоглобина могут оставаться в пределах оптимальных значений.

Во второй половине беременности у исследуемых пациенток не зарегистрировано симптомов угрожающих преждевременных родов (цервикометрия проводилась в скрининговые сроки, длина шейки превышала 2,5 см). В динамике наблюдения пациенток обеих групп также не зарегистрирована преэклампсия. В группе II отмечались лишь вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии у 18 (17,6%) пациенток (различия статистически значимы; $\chi^2 = 24,5$, $p < 0,05$).

Результаты доплерометрии у пациенток с НБ в анамнезе свидетельствовали о том, что у 15 (14,7%) беременных, включенных в исследование, имело место снижение плодово-плацентарного кровотока в различные сроки гестации. Параллельно в III триместре проводилось

Рисунок 2. Симптомы плацентарной недостаточности у пациенток, включенных в исследование

кардиотокографическое исследование, согласно которому у 6 (2,6%) пациенток выявлены признаки гипоксии плода. 2 беременных из группы II в связи с прогрессирующей гипоксией плода были родоразрешены путем кесарева сечения. Задержка роста плода была зарегистрирована в 9 (3,9%) случаях. При этом симптомы плацентарной недостаточности значимо чаще были выявлены у беременных, которым не проводилась прегравидарная подготовка микронизированным прогестероном (препарат Праджисан) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Именно достаточный уровень прогестерона на этапе прегравидарной подготовки обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и предупреждает недостаточность второй волны инвазии трофобласта, которая способствует прерыванию беременности

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [10, 11], в которых также была показана эффективность микронизированного прогестерона на прегравидарном и гестационном этапах ранних

сроков беременности. Именно достаточный уровень прогестерона на этапе прегравидарной подготовки обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и предупреждает недостаточность второй волны инвазии трофобласта, которая способствует прерыванию беременности. Назначение микронизированного прогестерона только на гестационном этапе (при диагностике беременности) менее эффективно, что также согласуется с отечественными и международными многоцентровыми исследованиями [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона (препарат Праджисан) в комплексе прегравидарной подготовки женщин с НБ в анамнезе. Применение микронизированного прогестерона с момента диагностики беременности менее эффективно и способствует значимо большей вероятности акушерских осложнений в виде прерывания беременности и плацентарной недостаточности ($p < 0,05$).



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 189-198. / Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinsky VE, Ed. Obstetrics. National guidelines. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 189-198.
- Трифонов Е.А., Ганжа О.А., Габидулина Т.В., Девятарова Л.Л., Сотникова Л.С., Степанов В.А. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных метаанализов. *Акушерство и гинекология*, 2017, 4: 14-20. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>. / Trifonova EA, Ganja OA, Gabidulina TB, Devyatyarova LL, Sotnikova LS, Stepanov VA. Genetic factors in the development of habitual miscarriage: meta-analysis data review. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 4: 14-20. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 62-104. / Serov VN, Sukhikh GT, Ed. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 62-104.
- Долгих Т.И., Баринов С.В., Кадцына Т.В., Проданчук Е.Г. Тактика ведения беременных с синдромом потери плода (клинико-лабораторное обоснование). *Современная медицинская наука*, 2013, 3: 79-86. / Dolgikh TI, Barinov SV, Kadtsyna TV, Prodanchuk EG. A review of current treatment strategies for pregnant women with a fetal loss syndrome (clinical-laboratory substantiation). *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*, 2013, 3: 79-86.
- American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency. A committee opinion. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(4): e27-32.
- Ismail AM, Abbas AM, AH MK, Amin AF. Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 2017, Feb. 15. doi: 10.1080/14767058.2017.1286315.
- Christiansen OB. Epidemiology of recurrent pregnancy loss. In: Carp H.J.A., ed. Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment. 2nd ed. CRC Press, 2015: 1-16.
- Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 2016, 107(3): 684-690.
- Хаятова З.Б. Клиника, диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с анемией. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Новосибирск, 2014, 42. / Khayatova ZB. Clinical findings, diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age with anemia. Author's dissertation abstract. Novosibirsk, 2014, 42.
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(22): 2141-2148.
- Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1). *Акушерство и гинекология*, 2017, 11: 44-52. / Savelyeva GM, Akseenenko VA, Andreeva MD, et al. Micronized progesterone therapy of recurrent pregnancy loss (multi-center TRISTAN-1 study results). *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 11: 44-52.