

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прогнозирование вынашивания беременности при сравнении эффективности лечения начавшегося выкидыша микронизированным прогестероном и дидрогестероном

В.А. Крамарский¹, Ю.В. Трусков¹, Н.Л. Сверкунова¹, С.Г. Ковальчук²

Адрес для переписки: Владимир Александрович Крамарский, kramarskye@mail.ru

² Иркутский городской перинатальный центр

Цель исследования: оценка динамики размеров гематомы и состояния кровотока в субхориальной зоне под ней как показателей эффективности терапии начавшегося выкидыша микронизированным прогестероном или дидрогестероном и прогноза вынашивания беременности до срока родов.

Материал и методы. Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование эффективности микронизированного прогестерона (группа 2, n = 62) в сравнении с традиционным лечением дидрогестероном (группа 1, n = 62).

Результаты. Рассасывание ретроплацентарной гематомы стало закономерной отличительной особенностью применения микронизированного прогестерона и определило его статистически значимое превосходство в эффективности лечения по сравнению с дидрогестероном. При переходе от дидрогестерона к микронизированному прогестерону уменьшение ретроплацентарной гематомы становилось неслучайно более выраженным, равно как и восстановление субхориального кровотока в зоне под ней. Во всех случаях исчезновение ретрохориальной гематомы наблюдалось при восстановлении под ней субхориального кровотока, что позволило установить причинно-следственную связь между ними методом сходства логики.

Выводы. Результативность лечения начавшегося выкидыша оценивалась по динамике состояния ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней. Была продемонстрирована более выраженная эффективность микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном. Полное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой выступало фактором ее рассасывания или уменьшения. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с рассасыванием или уменьшением размеров последней ассоциировалось с вынашиванием беременности до срока родов. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов.

Ключевые слова: микронизированный прогестерон, дидрогестерон, ретрохориальная гематома, субхориальный кровоток



Невынашивание беременности – чрезвычайно актуальная медицинская и социальная проблема, так как неблагоприятно сказывается на репродуктивном и физическом здоровье женщины и ребенка (высокая перинатальная заболеваемость и смертность, в последующем нарушение когнитивных функций ребенка) [1, 2]. Причины прерывания беременности, как правило, многообразны [1, 2]. В то же время механизм реализации прерывания беременности независимо от причины универсален, с обязательным прямым или косвенным относительным дефицитом прогестерона [3]. Основные патогенетические механизмы у гормональных препаратов, применяющихся для нивелирования дефицита прогестерона, идентичны: они оказывают противовоспалительное действие, нормализуют иммунологический статус, хориальный кровоток и систему гемостаза. Однако по некоторым фармакокинетическим свойствам они различаются. Так, натуральный микронизированный прогестерон, в отличие от дидрогестерона, оказывает токолитический и анксиолитический эффект, влияет на водно-солевой и андрогенный метаболизм [3]. Отсутствие прогностического значения особенностей субхориального кровотока для вынашивания беременности и оценки эффективности терапии начавшегося выкидыша в зависимости от вида прогестагенного препарата несомненно требует исследований. Единичные работы по оценке количественного кровотока в указанной ситуации отмечают значительную вариабельность показателей даже при небольшой разнице гестационного срока [4]. В основе образования субхориальной гематомы – одного из манифестов угрозы прерывания беременности лежит недостаток прогестерона с активацией провоспалительных цитокинов,

протромбиназы с тромбозом субхориальных сосудов [3]. В соответствии с рекомендациями Минздрава России все большее распространение получает микронизированный прогестерон, применяемый с целью сохранения беременности. Он характеризуется большим разнообразием физиологических механизмов, направленных на сохранение беременности, чем широко распространенный дидрогестерон.

Цель исследования

Оценить динамику ретрохориальной гематомы и кровотока в субхориальной зоне под ней как показателей эффективности терапии начавшегося выкидыша при лечении микронизированным прогестероном или дидрогестероном и прогноза вынашивания беременности до срока родов.

Материал и методы

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование эффективности микронизированного прогестерона по сравнению с традиционным применением дидрогестерона. Исследование проходило в два этапа.

Первый этап. Лечебное воздействие микронизированным прогестероном/дидрогестероном начиналось при клинических симптомах выкидыша и ретрохориальной гематомы после оценки выраженности нарушений кровотока в субхориальной зоне под ней и завершалось при редукции клинической симптоматики с оценкой динамики ретрохориальной гематомы и нарушения кровотока в субхориальной зоне под ней. В результате в группе 1 (с традиционным применением дидрогестерона) и группе 2 (с использованием микронизированного прогестерона) выделялись страты: по комбинации исчезновения/уменьшения/отсутствия изменений/увеличения ретрохориальной гематомы и восстанов-

ления/улучшения/отсутствия изменений субхориального кровотока в зоне под ней.

Второй этап. Профилактическое воздействие микронизированным прогестероном/дидрогестероном и оценка исхода беременности: вынашивание до срока родов или невынашивание в группах лечения микронизированным прогестероном/дидрогестероном в соответствии с выделенными стратами.

Исследование продолжалось с момента проведения ультразвукового исследования при поступлении в гинекологическое отделение до завершения беременности.

Основной исход исследования – состояние ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней после лечебного воздействия дидрогестероном/микронизированным прогестероном (Утрожестаном). Дополнительный исход исследования – продолжительность вынашивания беременности на фоне профилактического применения дидрогестерона/микронизированного прогестерона и после его прекращения.

Критерии включения в исследование: установленный при ультразвуковом исследовании срок беременности от десяти до 16 недель, клинические признаки начавшегося выкидыша и ретроплацентарной гематомы, отсутствие запланированного переезда на другое место жительства. Критерии исключения: инфекции, антифосфолипидный синдром, врожденные виды гемофилии и HLA-совместимости родителей (совпадение HLA-фенотипов по двум и более локусам).

Лечение осуществлялось только после получения информированного согласия с описанием методики применения препаратов. Дидрогестерон назначали 40 мг однократно, затем по 10 мг каждые восемь часов до исчезновения симптомов выкидыша, впоследствии по 10 мг/сут до 20 недель гестации (группа 1,

акушерство

n = 62). Микронизированный прогестерон (Утрожестан) назначали интравагинально в дозе 400 мг/сут в два приема до исчезновения симптомов выкидыша, впоследствии по 200 мг/сут однократно до 34 недель (группа 2, n = 62). Набор групп осуществлялся методом простого случайного выбора. В группах 1 и 2 повторная беременность была у 13 и 19 женщин соответственно (критерий Пирсона χ^2 1,053, p = 0,305), возраст беременных составил $24,4 \pm 0,8$ и $26,8 \pm 1,2$ года соответственно (t-критерий Стьюдента -1,664, p = 0,099), отягощенный гинекологический анамнез выявлен у 35 и 42 (критерий Пирсона χ^2 1,233, p = 0,265), истмико-цервикальная недостаточность – у 20 и 16 женщин соответственно (критерий Пирсона χ^2 0,352, p = 0,553). Таким образом, по перечисленным параметрам набранные группы были однородны.

При поступлении в стационар основными жалобами были боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Всем женщинам при поступлении и выписке проводили ультразвуковое исследование аппаратами General Electric Voluson E8 и Toshiba Aplio-500 с определением условной площади гематомы, а также цветное доплеровское картирование между нижней границей гематомы и стенкой матки с оценкой субхориального кровотока по трем качественным критериям:

- 1) физиологический кровоток – диффузные, равномерные световые сигналы в зоне исследования и положительные систолический и диастолический компоненты;
- 2) недостаточный кровоток – лакунарные, фрагментированные сигналы с только систолическим компонентом;
- 3) заблокированный кровоток – отсутствие световых сигналов в зоне исследования.

Для математической обработки полученных данных использовали программы Statistica 6, Биостат, статистические методы [5].

Основные патогенетические механизмы у гормональных препаратов, применяющихся для нивелирования дефицита прогестерона, идентичны: они оказывают противовоспалительное действие, нормализуют иммунологический статус, хориальный кровоток и систему гемостаза. Однако есть и различия. Так, натуральный микронизированный прогестерон, в отличие от дидрогестерона, оказывает токолитический и анксиолитический эффект, влияет на водно-солевой и андрогенный метаболизм

Результаты и их обсуждение

Срок субъективного улучшения и клинического выздоровления в группе 1 составил в среднем $3,3 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 1,2$ дня соответственно, а в группе 2 – $3,9 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 1,1$ дня соответственно. Для сроков субъективного улучшения и клинического выздоровления был определен t-критерий Стьюдента – 0,441 (p = 0,660) и 0,614 (p = 0,540) соответственно. Статистически значимых отличий по указанным клиническим критериям эффективности терапии не обнаружено.

В группе 1 уменьшение субхориальной гематомы зарегистрировано у 31 беременной, небольшое увеличение – у одной, размеры гематомы не изменились у 30 беременных. В группе 2 исчезновение субхориальной гематомы определено у десяти женщин, уменьшение – у 26, незначительное увеличение – у одной, отсутствие изменений – у 24 женщин.

Крайними градациями признака «ретрохориальная гематома» выступали ее исчезновение (у десяти пациенток группы 2) и незначительное увеличение (у одной пациентки группы 2), критерий сдвига/знаков G – у десяти из 11, p = 0,01. Сдвиг от незначительного увеличения до исчезновения ретроплацентарной гематомы был статистически значимым.

Измерение признака «ретрохориальная гематома» в альтернативной шкале (отсутствие – наличие) привело к следующему распределению частот признаков внутри групп: 0/62 в группе 1, 10/52 в группе 2. Для того чтобы применить критерий Пирсона χ^2 , к каждой из четырех определенных частот добавили по единице: χ^2 7,448, p = 0,006. Эмпирические распределения указанных градаций признака имели статистически значимые отличия.

Использование критерия χ^2 позволяет определить связь между сменой препарата и ростом эффективности лечения по динамике ретроплацентарной гематомы, но не дает установить направление этой связи. По этой причине был проведен расчет углового преобразования Фишера (0/100% для группы 1, 16,1/83,9% для группы 2), $\phi^*_{\text{эмп}} = 4,582$, p < 0,01. При переходе от лечения дидрогестероном (группа 1) к лечению микронизированным прогестероном (группа 2) удельный вес рассасывания ретроплацентарной гематомы увеличивался неслучайно.

Исчезновение (рассасывание) ретроплацентарной гематомы в 16,1% случаев стало закономерной отличительной особенностью лечения микронизированным прогестероном и определило его статистически



значимое превосходство в эффективности по сравнению с дидрогестероном.

Эмпирическим путем была найдена та точка распределения, которая могла использоваться как критическая при разделении всех испытуемых с уменьшением ретроплацентарной гематомы на тех, у кого есть менее выраженный (уменьшение на 32–50% от исходной величины) и более выраженный (уменьшение на 51–73% от исходной величины) эффект. Менее и более выраженное уменьшение ретроплацентарной гематомы в группе 1 отмечено у 21 и 10 пациенток, во второй группе – у семи и 19 пациенток соответственно, точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,003$. При переходе от лечения дидрогестероном (группа 1) к лечению микронизированным прогестероном (группа 2) уменьшение ретроплацентарной гематомы становилось неслучайно более выраженным.

Исходное нарушение кровотока в субхориальной зоне под гематомой в виде его блокирования или уменьшения в группе 1 имело место у 39 и 23 женщин соответственно, в группе 2 – у 38 и 24, критерий Пирсона $\chi^2 = 0,000$, $p = 1,000$. После клинического выздоровления зафиксировано восстановление, улучшение и отсутствие изменений кровотока у 24, 34, четырех пациенток группы 1 и 40, 18, трех пациенток группы 2, крите-

рий Пирсона $\chi^2 = 9,058$, $p = 0,011$. Эмпирические распределения динамики субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой после клинического выздоровления в группах 1 и 2 были статистически значимы.

Для установления направления связи между характером восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой и типом применяемого препарата произведен расчет углового критерия Фишера в следующих градациях признака: восстановление и улучшение указанного кровотока наблюдалось у 24 и 34 женщин группы 1 и 40 и 18 женщин группы 2 соответственно, $\phi^*_{\text{эмп}} = 3,032$, $p < 0,01$. При переходе от дидрогестерона к микронизированному прогестерону неслучайно возрастал удельный вес восстановления кровотока в субхориальной зоне под ретрохориальной гематомой. То есть большая выраженность последнего – еще одна отличительная характеристика лечения микронизированным прогестероном.

При использовании микронизированного прогестерона прослеживалась закономерная направленность к рассасыванию ретрохориальной гематомы, что позволяет считать подобный эффект характерным для этого препарата. Рассасывание ретрохориальной гематомы стало возможным благодаря развивающемуся более успешно

(по сравнению с традиционным применением дидрогестерона) восстановлению субхориального кровотока под ней. Во всех случаях исчезновение ретрохориальной гематомы наблюдалось при восстановлении под ней субхориального кровотока (10 из 10, биномиальный критерий m , $p = 0,01$), что позволило установить между ними причинно-следственную связь методом сходства логики. Та же закономерность прослеживалась при восстановлении субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой и уменьшении последней в обеих группах (48 из 54, биномиальный критерий m , $p < 0,01$). Только в группе 2 она реализовалась закономерно чаще, чем в группе 1 (40 против 24, биномиальный критерий m , 40 из 64, $p < 0,01$).

Если полное или частичное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой сопровождалось ее исчезновением или уменьшением размеров, то прогноз на вынашивание беременности до срока родов был благоприятный (60,9%). Если полное или частичное восстановление субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой не сопровождалось ее исчезновением или уменьшением размеров, то прогноз на вынашивание беременности до срока родов был сомнительный (49,1%). Однако связь между этой установленной эмпирической закономерностью и применением дидрогестерона/микронизированного прогестерона не прослеживалась.

Вынашивание/невынашивание беременности до срока родов зарегистрировано у 45 и 17 пациенток группы 1 и 48 и 14 пациенток группы 2 соответственно, критерий Пирсона $\chi^2 = 0,172$, $p = 0,678$. Преждевременные роды имели место у 14 беременных группы 1 и 12 беременных группы 2, рецидив выкидыша – у трех и двух пациенток соответственно.

Исследование показало, что сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с ее рассасыванием или уменьшением размеров коррелировало с вынашиванием беременности до срока родов. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов

Выводы

Результативность лечения начавшегося выкидыша оценивалась по динамике состояния ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней. Была выявлена более выраженная эффективность микронизированного прогестерона в сравнении с дидрогестероном.

Полное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой – фактор ее рассасывания или уменьшения.

Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с ее рассасыванием или уменьшением размеров коррелировало

с вынашиванием беременности до срока родов.

Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов. 

Литература

1. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Не-вынашивание беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Пересада О.А. Современные подходы к терапии невынашивания беременности // Медицинские новости. 2015. № 5. С. 28–30.
3. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натураль-
4. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87. № 3. P. 613–618.
5. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Флинта, 2003.

Prediction of Pregnancy When Comparing of the Effectiveness of Started Miscarriage Treatment with Micronized Progesterone and Dydrogesterone

V.A. Kramarsky¹, Yu.V. Trusov¹, N.L. Sverkunova¹, S.G. Kovalchuk²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education 'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Irkutsk City Perinatal Center

Contact person: Vladimir Aleksandrovich Kramarsky, kramarskye@mail.ru

Purpose. The aim of the study was to evaluate the dynamics of retrochoric hematoma and blood flow in the subchorionic zone beneath it as indicators of the effectiveness of therapy for an incipient miscarriage with micronized progesterone or dydrogesterone and a prediction of pregnancy gestation before the term of childbirth.

Materials and Methods. A prospective, controlled, open, randomized trial of the efficacy of micronized progesterone (group 2, n = 62); control was the traditional use of dydrogesterone (group 1, n = 62).

Results. The percentage of resorption of retroplacental hematoma has become a regulated distinctive feature of treatment with micronized progesterone and, when compared with dydrogesterone, has determined its statistically significant superiority. In the transition from the use of dydrogesterone to the use of micronized progesterone, an indulgent retroplacental hematoma became non-accidentally more pronounced, as was the restoration of subchoric blood flow below it. In all cases, the disappearance of retrochoric hematoma was observed with the restoration of subchorial blood flow below it, which allows us to establish a cause-and-effect relationship between them by the method of logic similarity.

Conclusions. In the treatment of a miscarriage in the dynamics of re-placental hematoma and subchorial blood flow, a more pronounced efficacy of using micronized progesterone in comparison with that of dydrogesterone is revealed under it. Complete restoration of subchorial blood flow under retrochoric hematoma is a factor in its resorption or reduction. The combination of complete or partial restoration of subchorial blood flow under retrochorial hematoma with resorption or reduction in the size of the latter is accompanied by the bearing of pregnancy before the term of labor. The combination of complete or partial restoration of the subchorial blood flow or the absence thereof under the retrochoric hematoma with no or little increase in the dynamics of the latter, does not predict predicting pregnancy before the term of labor.

Key words: micronized progesterone, dydrogesterone, retrochorial hematoma, subchorial blood flow



С Утрожестаном вы получаете больше!

- Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- Эффективный контроль менструального цикла при прогестерондефицитных состояниях
- Эффективное сохранение беременности*
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- Безопасен для матери и плода



*по показаниям

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Утрожестан®

Лекарственная форма: капсулы. **Действующее вещество:** прогестерон (прогестерон микронизированный) 100 или 200 мг. **Показания:** перорально: угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ЗГТ в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами). Вагинально: поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, предупреждение преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки и/или преждевременными родами и/или преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе, угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона, ЗГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, ЗГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих яичниках (донорство яйцеклеток). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз глубоких вен, тромбоз, тромбофлебит, тромбоэмболические нарушения (тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутрисердечное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт, порфирия. Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных же-

лез и половых органов, тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе. **Способ применения:** перорально в большинстве случаев суточная доза составляет 200–300 мг. При угрожающем аборте и для предупреждения привычного аборта 200–600 мг в сутки ежедневно в 1 и 2 триместрах беременности. Вагинально 200–600 мг в сутки в зависимости от диагноза. **С осторожностью:** заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия; гиперлипотеинемия, период лактации. **Побочное действие:** аллергические реакции. При приеме внутрь – сонливость, преходящее головокружение (через 1–3 ч после приема препарата), крайне редко – межменструальное кровотечение. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-000186. Отпускается по рецепту. Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелскеа СА Авено Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия. *Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата.*

Shangold M et al., Fertility and Sterility, 1991, 56, 1040–1046; Серова О. Ф. Эффективная терапия в акушерстве и гинекологии. Спецномер «Беременность высокого риска», 2014; Бруно Де Линьер. Российский Вестник Акушера гинеколога, №3, 2003; Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан; Roberto Romero, MD, D. Med. Sci., Frank Z. Stanczyk, PhD. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. Published Online: May 02, 2013.

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

Для специалистов здравоохранения