

Лечение и профилактика самопроизвольного выкидыша в условиях реальной клинической практики. Проспективное мультицентровое исследование

Н.М.Подзолкова¹, М.Ю.Скворцова¹, Н.В.Спиридонова², В.А.Гурьева³, В.М.Кулешов⁴, Е.Н.Кравченко⁵, О.В.Коржук⁵, Н.Ю.Каткова⁶, О.Н.Аржанова⁷, О.Н.Беспалова⁷, Р.В.Капустин⁷, И.И.Кукарская⁸, Т.Г.Большакова⁸, И.В.Сахаутдинова⁹, Э.М.Зулкарнеева⁹, А.И.Малышкина¹⁰, С.Б.Назаров¹⁰

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

²Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация;

³Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация;

⁴Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация;

⁵Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация;

⁶Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация;

⁷Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁸Перинатальный центр, Тюмень, Российская Федерация;

⁹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

¹⁰Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова, Иваново, Российская Федерация

Цель. В условиях реальной клинической практики оценить эффективность и безопасность назначения микронизированного прогестерона в составе наиболее часто используемых схем лекарственной терапии самопроизвольного прерывания беременности, а также удовлетворенность и приверженность пациенток лечению; на основании оценки врачом изучить общий клинический ответ на терапию и уточнить частоту пролонгирования беременности до сроков жизнеспособности плода.

Пациенты и методы. Проведен сбор данных 300 пациенток в I триместре беременности, поступивших для стационарного лечения (с симптомом кровотечения/боли), которым (по показаниям и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) в рамках лекарственных схем терапии был назначен препарат Праджисан® в суточной дозе 400 мг (200 мг 2 раза в день) интравагинально. Все выполняемые процедуры были рутинными, что определило неинтервенционный характер исследования. Оценивался анамнез, особенности течения настоящей беременности: применение лекарственных средств, наличие осложнений, продолжительность госпитализации, нежелательные явления, возникающие у пациенток в течение всего периода наблюдения и лечения. Помимо этого, на каждую пациентку заполнялась дополнительная, специально разработанная документация (анкеты) для оценки состояния женщины в динамике, удовлетворенности врача терапевтическим эффектом и удовлетворенности пациенток применяемым лечением (шкала Лайкерта). Первичная конечная точка – пролонгирование текущей беременности до выписки из стационара, вторичная конечная точка – пролонгирование беременности до срока потенциальной жизнеспособности плода (до 22 нед. и 0 дней). Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (v7.0) и SPSS Statistics (v23.0).

Результаты. Эффективность проводимой комплексной терапии (достижение первичной конечной точки), в состав которой входил микронизированный прогестерон (препарат Праджисан® 200 мг 2 раза в сутки интравагинально), составила 96,84%. Проводимая терапия не сопровождалась развитием нежелательных явлений в 100% наблюдений. Удовлетворенность врача и пациентки удобством применения (согласно среднему баллу по Лайкерту) достоверно не различалась и составила $4,21 \pm 0,7$ и $4,07 \pm 0,8$ соответственно. Удовлетворенность врача клиническим ответом на лечение была достоверно выше, чем удовлетворенность пациенток удобством применения препарата (средний балл по Лайкерту $4,39 \pm 0,5$ и $4,07 \pm 0,8$ соответственно). Вторичной конечной точки достигли 100% пациенток, выписанных из стационара с прогрессирующей беременностью. Нежелательные явления не зафиксированы.

Заключение. Данные настоящего многоцентрового наблюдательного исследования, полученные в различных лечебных учреждениях девяти крупных городов России (в т.ч. мегаполисов), позволяют делать вывод о положительном

Для корреспонденции:

Подзолкова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Телефон: (495) 680-0599

E-mail: podzolkova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8991-1369

Статья поступила ???.?.2023, принята к печати ???.?.2023

For correspondence:

Nataliya M. Podzolkova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Address: 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

Phone: (495) 680-0599

E-mail: podzolkova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8991-1369

The article was received ???.?.2023, accepted for publication ???.?.2023

опыте применения препарата Праджисан® и рекомендовать его для пролонгирования гестации в рутинной практике российских акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, факторы риска, профилактика, микронизированный прогестерон

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Спиридонова Н.В., Гурьева В.А., Кулешов В.М., Кравченко Е.Н., Коржук О.В., Каткова Н.Ю., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н., Капустин Р.В., Кукарская И.И., Большакова Т.Г., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Лечение и профилактика самопроизвольного выкидыша в условиях реальной клинической практики. Проспективное мультицентровое исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(3): ??-??. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-

Treatment and prevention of miscarriage in real clinical practice. A prospective multicenter study

N.M.Podzolkova¹, M.Yu.Skvortsova¹, N.V.Spiridonova², V.A.Guryeva³, V.M.Kuleshov⁴, E.N.Kravchenko⁵, O.V.Korzhuik⁵, N.Yu.Katkova⁶, O.N.Arzhanova⁷, O.N.Bespalova⁷, R.V.Kapustin⁷, I.I.Kukarskaya⁸, T.G.Bolshakova⁸, I.V.Sakhautdinova⁹, E.M.Zulkarneeva⁹, A.I.Malyshkina¹⁰, S.B.Nazarov¹⁰

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation;

²Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

³Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;

⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;

⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

⁷Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁸Perinatal Center, Tyumen, Russian Federation;

⁹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

¹⁰V.N.Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

Objective. To evaluate the efficacy and safety of micronized progesterone as part of the most common treatment regimens for preventing miscarriage, as well as patient satisfaction and adherence; to examine the overall clinical response to therapy and to determine the rate of pregnancy prolongation until fetal viability is reached based on physician assessments.

Patients and methods. Data were collected from a sample of 300 patients in their first trimester of pregnancy who were admitted to hospital for inpatient treatment (with bleeding and/or pain) and to whom as part of pharmacotherapy regimens Prajisan® was prescribed at a daily dose of 400 mg (200 mg twice daily, intravaginal route; as indicated and according to instructions for medical use). All the procedures performed were routine, which defined the non-interventional nature of this study. Patient medical records and characteristics of their current pregnancy, including the use of medications, the presence of complications, length of stay, and adverse events that occurred during the entire period of observation and treatment, were assessed. Moreover, the survey contained additional, specially designed questionnaires to assess the patient's condition in dynamics, the physician's satisfaction with the therapeutic effect, and the patient's satisfaction with the treatment used (Likert scale). The primary endpoint was the prolongation of pregnancy until hospital discharge; the secondary endpoint was the prolongation of pregnancy until potential fetal viability (up to 22 weeks and 0 days). Mathematical and statistical data processing was performed using standard software packages Statistica (v7.0) and SPSS Statistics (v23.0).

Results. The efficacy of combination therapy (achievement of the primary endpoint), which included micronized progesterone (Prajisan® 200 mg intravaginally twice daily), was 96.84%. The therapy was not associated with adverse events in 100% of cases. Physician and patient satisfaction with the convenience of use (according to the mean Likert score) did not differ significantly and was 4.21 ± 0.7 and 4.07 ± 0.8 , respectively. Physician satisfaction with the clinical response to treatment was significantly higher than patient satisfaction with the convenience of use (mean Likert score was 4.39 ± 0.5 and 4.07 ± 0.8 , respectively). The secondary endpoint was reached in 100% of the patients discharged from hospital with progression of pregnancy. No adverse events were recorded.

Conclusion. The findings of this prospective multicenter study obtained in different medical institutions in nine major cities of Russia (including megacities) allow us to conclude about the positive experience with the use of Prajisan® and to recommend it for pregnancy prolongation in the routine practice of Russian obstetricians and gynecologists.

Key words: early pregnancy loss, miscarriage, risk factors, prevention, micronized progesterone

Для цитирования: Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Spiridonova N.V., Guryeva V.A., Kuleshov V.M., Kravchenko E.N., Korzhuk O.V., Katkova N.Yu., Arzhanova O.N., Bespalova O.N., Kapustin R.V., Kukarskaya I.I., Bolshakova T.G., Sakhautdinova I.V., Zulkarneeva E.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B. Treatment and prevention of miscarriage in real clinical practice. A prospective multicenter study. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023; 22(3): ??-??. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-

Несмотря на достижения современного акушерства в рамках улучшения материнских и перинатальных исходов беременности, невынашивание остается серьезной проблемой. Частота самопроизвольного прерывания беременности в сроках от зачатия до 22 нед. крайне вариабельно представлена в современной литературе, посвященной

этому вопросу. Следует отметить, что крупных эпидемиологических исследований не проводилось, а экстраполирование данных, полученных при проведении обсервационных наблюдений, на популяцию невозможно в связи с неоднородностью определений понятия в разных исследованиях, этническими, географическими, социальными и медицин-

скими особенностями выборок пациенток. Но, по обобщенным данным, принято считать, что частота самопроизвольного выкидыша составляет ~15–20% от всех клинических беременностей [1, 2]. При этом ~95–98% самопроизвольных выкидышей имеют спорадический характер, и только у 2–5% пациенток имеет место привычная потеря беременности (привычный выкидыш) [3].

Потеря желанной беременности, даже однократная, имеет множественные негативные последствия как в физическом (кровотечение, инфекционные осложнения, повреждение матки и осложнения анестезиологического пособия), так и в психологическом плане (тревога, депрессия, психосоциальная дезадаптация), что ухудшает состояние здоровья женщин и их партнеров [4, 5].

Хотя причина большинства выкидышей неизвестна, они, по-видимому, являются результатом сложного взаимодействия между возрастом родителей [6], факторами внешней среды и периконцепционного образа жизни [7], генетическими [8], иммунологическими [9], а также гемостазиологическими факторами [10]. Среди других причин выкидышей особое место занимают эндокринные факторы, наиболее значимыми из которых являются ожирение, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет и поликистозные яичники, реализующие свои неблагоприятные эффекты на наступление и течение беременности посредством различных механизмов, которые, в конечном итоге, нарушают состояние эндометрия в фертильном цикле [11]. Формирующийся у таких пациенток дефект (недостаточность) лютеиновой фазы нарушает не только имплантацию, но и дальнейшее пролонгирование беременности.

Известно, что прогестерон является одним из основных гормонов, который не только определяет секреторную трансформацию эндометрия, но и ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения эмбриона, и что низкое его содержание или изменение состояния прогестероновых рецепторов ассоциированы с низкой концентрацией прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и противовоспалительных цитокинов. В этих условиях иммунный ответ матери на эмбрион сдвигается в сторону провоспалительных цитокинов, обладающих прямым эмбриотоксическим эффектом, ограничивающих инвазию цитотрофобласта, локально активирующих протромбиназы и, как результат, нарушающих прогрессирование беременности [12]. Основным механизмом действия эндогенного прогестерона и его синтезированных аналогов обусловлен связыванием с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникновением в ядро, активацией ДНК и стимулированием синтеза РНК. До оплодотворения прогестерон способствует переходу слизистой оболочки матки в секреторную стадию, а после оплодотворения – в состояние, необходимое для имплантации бластоциты и дальнейшего развития маточно-плацентарной области. Помимо этого, прогестерон уменьшает возбудимость и сократимость миометрия, опосредует множество иммунных адаптаций, которые способствуют сохранению беременности: индуцирует доминирование цитокинов Th2 и противовоспалительных интерлейкинов и подавляет провоспалительный иммунный ответ, возникающий как системно, так и локально по границе между мате-

рью и эмбрионом [13], стимулирует протеинлипазу, увеличивает запасы жира, повышает утилизацию глюкозы, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку альдостерона и, наконец, обладает нейропротекторным эффектом. Прогестерон усиливает антиапоптоз, способствует регуляции биоэнергетических систем и пролиферации нервных клеток, оказывает регулирующее действие на глиальные клетки, способствует внутриклеточной передаче сигналов в центральной нервной системе, пролиферации предшественников олигодендроцитов и транскрипции ключевых компонентов пути синтеза миелина [14, 15].

Итак, для профилактики и лечения самопроизвольного выкидыша (как спорадического, так и привычного) могут быть использованы аналоги эндогенного прогестерона (прогестагены). Рядом исследователей сообщалось о высокой эффективности и безопасности их использования, однако результаты этих наблюдений характеризуются некоторой разнородностью, что, возможно, связано с различными этнико-демографическими характеристиками включаемых в исследование пациенток, а также с различными подходами к определению критериев включения и продолжительностью терапии [16–18].

Согласно статье 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» [19], медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций, созданных с учетом актуальных данных доказательной медицины. Действующие клинические рекомендации Минздрава России [20, 21] предназначены для принятия врачом решений в целях улучшения качества оказания медицинской помощи пациенткам при спорадическом и привычном самопроизвольном выкидыше, в которых в качестве вариантов лекарственной терапии указывается возможность использования различных прогестагенов (препаратов с МНН «прогестерон» и «дидрогестерон»). Лекарственный препарат Праджисан® относится к прогестагенам и содержит в качестве активного компонента микронизированный прогестерон, химически и структурно аналогичный гормону желтого тела. Это обуславливает его основные и плейотропные эффекты, аналогичные эффектам эндогенного прогестерона.

Различные прогестагены широко используются в клинической практике, оценка их эффективности, безопасности и комплаентности в рамках рутинного применения продолжается [22, 23].

Цель – в условиях реальной клинической практики оценить эффективность и безопасность микронизированного прогестерона в составе наиболее часто используемых схем лекарственной терапии самопроизвольного прерывания беременности, а также удовлетворенность и приверженность пациенток лечению.

Пациенты и методы

Для достижения поставленной цели в различных медицинских учреждениях девяти крупнейших городов России был проведен анализ клинических наблюдений за 300 пациентками с диагнозами по МКБ-10: O20.0 Угрожающий аборт;

O20.8 Другие кровотечения в ранние сроки беременности;
O20.9 Кровотечение в ранние сроки беременности неуточненное, поступивших для стационарного лечения, которым по показаниям и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в рамках лекарственных схем терапии был назначен препарат Праджисан® в суточной дозе 400 мг (200 мг 2 раза в день) интравагинально.

При поступлении и на этапах рутинного медицинского обследования и лечения (на сроках стационарного этапа) на каждую пациентку заполнялась дополнительная, специально разработанная документация (анкеты), данные которой были в последующем использованы для статистического анализа.

Все выполняемые медицинские исследования и процедуры в рамках данного исследования были рутинными, используемыми в повседневной клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования. Все пациентки, включенные в исследование, самостоятельно подписали добровольное информированное согласие на сбор, передачу и обработку своих депersonализованных данных.

В ходе исследования оценивался соматический и акушерско-гинекологический анамнез, а также особенности течения настоящей беременности: применение дополнительных лекарственных средств, наличие осложнений, продолжительность госпитализации, нежелательные явления, возникающие у пациенток в течение всего периода наблюдения и лечения.

Для последующего статистического анализа, строго следуя критериям включения и наиболее частым схемам применения микронизированного прогестерона (Праджисан® 200 мг 2 раза в день), были отобраны анкеты пациенток с гестационным сроком (на момент включения в исследование) 6–11 нед. (n = 158).

Критерии включения:

- 1) возраст от 18 до 40 лет;
- 2) беременность, наступившая в результате естественного зачатия;
- 3) срок беременности на момент начала терапии не менее 6 и не более 11 нед.;
- 4) подтвержденная (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) маточная, одноплодная, жизнеспособная беременность;
- 5) наличие показаний к назначению прогестагена в соответствии с действующей инструкцией и клиническими рекомендациями [20, 21];
- 6) подписанное добровольное информированное согласие на участие в программе наблюдения и обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- 1) возраст менее 18 и более 40 лет;
- 2) беременность, наступившая в результате индукции овуляции / вспомогательных репродуктивных технологий;

3) срок беременности на момент начала терапии >11 нед.;

4) следующие данные УЗИ: многоплодная беременность, анэмбриония, отсутствие сердцебиения эмбриона/плода, аномалии развития эмбриона/плода; ретрохориальная гематома, занимающая >25% поверхности плодного яйца;

5) прием прогестагенов до или во время настоящей беременности;

6) аномалии развития половых органов пациентки;

7) данные о повышенной чувствительности, аллергической реакции на прогестерон и другие компоненты препарата (соевый лецитин) в анамнезе;

8) какое-либо состояние, препятствующее применению микронизированного прогестерона вагинально, в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата Праджисан®.

Согласно стандартному клиническому исследованию выявлялись жалобы, собирались анамнестические (в т.ч. и акушерско-гинекологический анамнез) и демографические данные, оценивалось состояние при поступлении (общее физикальное обследование, оценка параметров жизнедеятельности, специальное акушерско-гинекологическое обследование). Для диагностики маточной беременности, верификации количества эмбрионов и оценки прогноза жизнеспособности беременности проводились стандартные диагностические процедуры (ультразвуковое сканирование органов малого таза, стандартное лабораторное обследование) и врачебный осмотр в динамике.

При первом поступлении пациентки в стационар (включение в исследование), после добровольного подписания информированного согласия на участие и далее, в промежутке с 3-го по 11-й день, выполнялись промежуточный опрос и осмотр. Если пациентка была выписана из стационара до 12-го дня наблюдения, это считалось завершением участия в программе. При нахождении пациентки в стационаре ≥12 дней, помимо промежуточного опроса и осмотра (7 ± 4 дня), ей проводился осмотр и опрос на момент выписки из стационара. Оценка динамики симптомов самопроизвольного выкидыша определялась при всех осмотрах по:

- выраженности болевого синдрома (схваткообразные боли внизу живота; тянущая боль в поясничной области), интенсивность которого оценивалась пациенткой самостоятельно по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)*;

- наличию и степени выраженности симптома кровянистых выделений из половых путей (мажущие, скудные, умеренные, обильные, со сгустками и др.). Характеристики наружного кровотечения оценивались на основании жалоб пациентки и объективизировались по результатам общего и специального осмотра акушером-гинекологом;

- данным, полученным при физикальном обследовании пациентки: оценка общего состояния и параметров жизнеде-

* ВАШ представляет собой вариант 10-сантиметрового отрезка, в начале которого стоит 0 баллов (нет боли), а в конце – 10 баллов (максимально возможная боль), на котором пациентка произвольно, в любом месте (от 0 до 10 включительно), после краткого инструктажа со стороны медицинского работника, ставит «отметку» субъективной выраженности боли. Результат оценивался врачом путем измерения линейкой на отрезке расстояния от 0 до места отметки пациентом в миллиметрах и регистрировался в индивидуальной анкете исследования.

Таблица 1. Степень удовлетворенности пациентки удобством применения препарата Праджисан®

(Инструкция: выберите утверждение, наиболее полно описывающее Ваши впечатления от терапии)

Table 1. Patient satisfaction with the convenience of using Prajisan®

(Instruction: choose the statement that best describes your experience of therapy)

Утверждение / Statement	Полностью не удовлетворена / Completely not satisfied	Не удовлетворена / Not satisfied	И удовлетворена, и не удовлетворена / Both satisfied and dissatisfied	Удовлетворена / Satisfied	Полностью удовлетворена / Completely satisfied
Удобство применения препарата / Convenience of use	1	2	3	4	5

Таблица 2. Степень удовлетворенности врача:

- удобством применения препарата для пациентки;
- терапевтическим эффектом препарата Праджисан®

Table 2. Physician satisfaction:

- with the convenience of use for the patient;
- with the therapeutic effect of Prajisan®

Утверждение / Statement	Полностью не удовлетворена / Completely not satisfied	Не удовлетворена / Not satisfied	И удовлетворена, и не удовлетворена / Both satisfied and dissatisfied	Удовлетворена / Satisfied	Полностью удовлетворена / Completely satisfied
Удобство применения препарата для пациентки / Convenience of use for the patient	1	2	3	4	5
Клинический ответ на терапию / Clinical response to therapy	1	2	3	4	5

тельности – пульс, артериальное давление, температура тела, общий осмотр, обследование живота (болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки);

- результатам бимануального исследования (визуальная оценка влагалища и шейки матки, пальпаторная оценка ее консистенции и длины, состояние наружного зева цервикального канала, размеры, болезненность/напряженность тела матки, характеристики отделяемого шейки матки/влагалища);

- данным УЗИ органов малого таза: расположение плодного яйца и его размеры, визуализация эмбриона и его копчико-теменной размер (КТР), определение частоты сердечных сокращений, преимущественная локализация хориона, наличие/отсутствие, локализация и размеры субхориальной гематомы (ретрохориальная гематома, занимающая >25% поверхности плодного яйца, являлась критерием не включения в программу); наличие/отсутствие тонуса миометрия, его степень, УЗИ-оценка шейки матки (цервикометрия и состояние внутреннего зева цервикального канала).

Исследования проводили при поступлении в стационар и в динамике лечения, т.е. на промежуточном и завершающем осмотрах.

Первичной конечной точкой, на основании которой оценивалась эффективность проводимой терапии, было пролонгирование текущей беременности с момента включения в исследование до выписки из стационара, вторичной конечной точкой – пролонгирование беременности до срока потенциальной жизнеспособности плода (до срока 22 нед. и 0 дней).

Безопасность оценивалась по анализу всех нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений, начиная с момента подписания участницей исследования

информированного согласия до момента окончания участия в исследовании.

Оценка удовлетворенности (и, соответственно, комплаентности) пациенток терапией препаратом Праджисан® оценивалась врачом на основании внесения данных в анкету на визите завершения участия в исследовании (регулярность применения препарата, наличие или отсутствие НЯ, в том числе серьезных и непредвиденных, которые могли быть отмечены пациентками за время лечения в стационаре).

Оценка удовлетворенности врача терапевтическим эффектом препарата Праджисан® и общий клинический ответ учитывались путем заполнения врачом опросника – шкалы Лайкерта* – на визите завершения участия в программе (см. табл. 1, 2).

Также осуществлялся телефонный контакт с пациентками в сроках 22–24 нед. и предполагаемой даты родов (+2 нед.) для уточнения исхода беременности.

Статистические методы обработки данных. Описательная статистика (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, значения минимума и максимума); частотный анализ и расчет процентной доли встречаемости признака для качественных шкал; тест Колмогорова–Смирнова для проверки распределения на нормальность; критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и критерий Уилкоксона (для зависимых выборок) при сравнения результатов данных на разных визитах; критерий χ^2 с поправкой Йейтса и МакНемара для анализа различий частот признаков в группах. Оценка достоверности различий в количественных признаках проводилась с использованием при $p < 0,05$ непараметрического теста Манна–Уитни. Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (v7.0) и SPSS Statistics (v23.0).

* Шкала Лайкерта – психометрическая порядковая шкала оценок, которая часто используется в опросниках и анкетных исследованиях (разработана в 1932 г.). Респондент (пациентка/врач) указывает степень своего согласия или несогласия с заданным вариантом ответа в диапазоне от минимума до максимума (от «полностью согласен/удовлетворен» до «полностью не согласен / не удовлетворен»). Сумма оценок каждого отдельного суждения позволяет выявить установку испытуемого по какому-либо вопросу.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что возраст является независимым фактором риска потерь беременности [6]: риск самопроизвольного выкидыша линейно возрастает у пациенток старше 30–35 лет, однако оценка среднего возраста включенных в наше исследование женщин составила $28,78 \pm 4,83$ года, что соответствует понятию «оптимальный репродуктивный возраст» и наиболее часто встречается в клинической практике, при этом средний возраст перво- и повторнбеременных в нашем исследовании несколько различался и составил $26,01 \pm 4,12$ года и $30,99 \pm 4,18$ года соответственно.

Средний срок беременности и, соответственно, старт терапии включенных в исследование пациенток составил $8,78 \pm 1,84$ нед. (с колебаниями от 6 до 11 нед.). Мы намеренно ограничили сроки включения в исследование в связи с существующими данными о том, что прерывание беременности в более ранние сроки чаще ассоциировано с хромосомными аномалиями продукта зачатия [4, 24]. В нашем исследовании не было выявлено достоверной разницы между средним сроком появления клинической симптоматики и, соответственно, обращения за медпомощью при самопроизвольном выкидыше у пациенток различных по паритету групп ($p = 0,151$). Наиболее часто клинические проявления самопроизвольного прерывания беременности имеют место в I триместре беременности, на этапе первой волны инвазии цитотрофобласта и снижения активности желтого тела беременности (срок лютеоплацентарного перехода), что не противоречит ранее полученным данным [13, 25].

Поскольку набор пациенток производился без учета предшествующих исходов беременности, распределение включенных в исследование по паритету было следующим: первобеременные составили 70 человек (44,30%), повторнбеременные – 88 (55,70%), при этом большая часть из последних – 88,6% ($n = 78$) – была представлена пациентками, имевшими в анамнезе от 2 до 4 потерь беременности (дальнейший анализ эффективности терапии производился раз-

дельно для подгрупп пациенток со спорадическим и привычным самопроизвольным выкидышем). Анализируя данные, представленные в табл. 3, следует отметить тот факт, что роды в анамнезе имела каждая вторая повторнбеременная, каждая пятая – анамнез по артифициальным абортam, самопроизвольные прерывания беременностей в анамнезе имели 54 (61,36%) повторнбеременные пациентки, в 81,5% случаев эти потери беременности происходили на ранних сроках.

Особенности соматического анамнеза и статуса, отмеченные в анкетах, свидетельствуют о том, что исследуемая группа пациенток (как перво-, так и повторнбеременные) характеризовалась высокой частотой сопутствующей эндокринно-метаболической патологии, выявленной при постановке на учет: нарушения функции щитовидной железы имели место у 15 (9,49%) пациенток; у 11 (6,96%) из включенных в исследование женщин было выявлено ожирение 1–2-й степени; диагноз поликистозных яичников прегравидарно выставлялся 6 (3,8%) женщинам, в 5 (3,16%) наблюдениях выставлялся диагноз сахарного диабета 2-го типа (гипергликемия контролировалась диетотерапией). Помимо этого, на тромбофилию низкой степени тромбогенного риска указывали 7 (4,43%) пациенток, а 13 (8,23%) женщин отмечали рецидивирующие (вне беременности) дисбиотические состояния влагалища. Интересно, что достоверно чаще первобеременные указывали на нарушения функции щитовидной железы (18,57% против 2,27%) и на выявленную тромбофилию низкой степени риска (8,57% против 1,14%).

Жалобы, зафиксированные на этапе включения в исследование (поступление в стационар), демонстрировали превалирование симптома наружного кровотечения из половых путей (100%) в сочетании с болевым симптомом (85,44%) различной локализации и интенсивности (табл. 4), что свидетельствовало о наличии клинической симптоматики начавшегося самопроизвольного выкидыша [20]. Анализируя характеристики основных жалоб при поступлении, следует отметить, что (независимо от паритета и анамнеза) именно

Таблица 3. Акушерско-гинекологический анамнез повторнбеременных, включенных в исследование ($n = 88$)

Table 3. Obstetric and gynecological history of multigravida patients included in the study ($n = 88$)

Исход предшествующих беременностей / Outcome of previous pregnancies		Кол-во / Number	% от повторнбеременных с данным исходом / % of multigravida patients with this outcome
Роды через естественные родовые пути / Vaginal delivery	срочные ^A / full-term ^A	35	39,77
	преждевременные ^B / preterm ^B	5	5,68
McNemar Chi-square (A/B) $p = 0,007$; достоверные отличия выявлены при $p < 0,05$. McNemar Chi-square (A/B) $p = 0,007$; differences are significant at $p < 0,05$.			
Абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) / Cesarean delivery	плановое ^C / elective ^C	11	12,5
	экстренное ^D / emergency ^D	6	6,82
McNemar Chi-square (C/D) $p > 0,05$.			
Искусственные аборты ^E / Artificial pregnancy termination ^E		20	22,73
	1	34	62,96
	2	15	27,78
	3 и более / 3 or more	5	9,26
Самопроизвольные выкидыши ^F / Miscarriage ^F	из них на раннем сроке / of them at an early term	44	81,5
McNemar Chi-square (E/F) $p = 0,001$; достоверные отличия выявлены при $p < 0,05$. McNemar Chi-square (E/F) $p = 0,001$; differences are significant at $p < 0,05$.			
Внематочная беременность ^G / Ectopic pregnancy ^G		3	3,41
McNemar Chi-square (F/G); $p = 0,000$, достоверные отличия при $p < 0,05$. McNemar Chi-square (F/G); $p = 0,000$, differences are significant at $p < 0,05$.			

наличие кровянистых выделений (достоверно более часто – скудных) в сочетании с умеренным (по ВАШ) болевым синдромом (достоверно более частой локализации в пояснично-крестцовой области) являлись причинами обращения в стационар для оказания специализированной помощи.

При объективном физикальном обследовании пациенток общее состояние большинства из них расценено как удовлетворительное (94,3%), кожа и видимые слизистых обычной окраски (98,73%), пальпация живота не выявила признаков раздражения брюшины (100%). Также не было отмечено различий между перво- и повторнобеременными ни по основным антропометрическим характеристикам (рост –

164,23 ± 5,99 см, масса тела – 62,03 ± 12,62 кг), ни по основным показателям жизнедеятельности (артериальное давление систолическое – 109,84 ± 7,65 мм рт. ст., диастолическое – 68,91 ± 7,27 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76,91 ± 5,65 уд./мин, температура тела – 36,66 ± 0,27°C).

При специальном гинекологическом (вагинально-брюшно-нощенном) исследовании были выявлены признаки маточной беременности малого срока, при этом патологические изменения со стороны шейки матки определялись несколько чаще у повторнобеременных пациенток и в этой же группе достоверно чаще определялся симптом «реакции на пальпацию» матки (табл. 5).

Таблица 4. Характеристики болевого симптома и симптома кровотечения по группам (при включении в исследование)
Table 4. Characteristics of pain and bleeding by patient groups (at enrollment in the study)

Наличие и характеристики симптома кровотечения / Presence and characteristics of bleeding						
	Скудные ^А / Spotting ^А		Умеренные ^В / Moderate ^В		Всего / Total	
	кол-во / number	%	кол-во / number	%	кол-во / number	%
Первобеременные ¹ / Primigravidas ¹	57	81.43	13	18.57	70	100
Повторнобеременные ² / Multigravidas ²	70	79.55	18	20.45	88	100
Yates corrected Chi-square 1 A&B p = 0,000; 2 A&B p = 0,000, достоверные отличия выявлены. Yates corrected Chi-square 1 A&B p = 0.000; 2 A&B p = 0.000, differences are significant.						
Наличие болевого симптома / Presence of pain						
	Боли есть / Present		Болей нет / Absent		Всего / Total	
	кол-во / number	%	кол-во / number	%	кол-во / number	%
Первобеременные ¹ / Primigravidas ¹	58	82.86	12	17.14	70	100
Повторнобеременные ² / Multigravidas ²	77	87.50	11	12.50	88	100
Всего / Total	135	85,44	23	14,56	158	100
McNemar Chi-square 1&2 p > 0,05						
Характеристика болевого симптома / Characteristics of pain						
	Схваткообразная внизу живота ^А / Cramp-like in the lower abdomen ^А		Тянущая в пояснице ^В / Lower-back pain ^В		Всего / Total	
	кол-во / number	%	кол-во / number	%	кол-во / number	%
Первобеременные ¹ / Primigravidas ¹	24	41,38	34	58,62	58	100
Повторнобеременные ² / Multigravidas ²	33	42,86	44	57,14	77	100
Yates corrected Chi-square A&B p = 0,003; достоверные отличия выявлены. Yates corrected Chi-square 1 A&B p = 0,016; 2 A&B p = 0,016; достоверные отличия выявлены. Yates corrected Chi-square A&B p = 0.003; differences are significant. Yates corrected Chi-square 1 A&B p = 0.016; 2 A&B p = 0.016; differences are significant.						
ВАШ болевого симптома / VAS of pain intensity				Ср. балл / Mean score		
	Mean	Std.Dev.	p-level	Mean	Std.Dev.	
Первобеременные ¹ / Primigravidas ¹	45,34	22,35	0,642	46,53	22,04	
Повторнобеременные ² / Multigravidas ²	47,40	21,92				
Mann-Whitney U Test – различия не достоверны. Mann-Whitney U Test – differences are not significant.						

Таблица 5. Результаты специального гинекологического обследования (при включении в исследование)
Table 5. Results of pelvic examination (at enrollment in the study)

Отклонения, выявленные при гинекологическом осмотре / Abnormal findings on pelvic examination		Первобеременные ^A / Primigravidas ^A		Повторнобеременные ^B / Multigravidas ^B	
		кол-во / number	%	кол-во / number	%
Шейка матки / Cervix	визуально – эктропион/цервицит / visual inspection – cervical ectropion/cervicitis	6	8,57	6	6,82
	пальпаторно / palpation				
	• размягченной консистенции / soft consistency	1	1,43	5	5,68
	• укорочена / short	1	1,43	3	3,41
Наружный зев цервикального канала (ц/к) / External os of the cervical canal (c/c)	приоткрыт / slightly open	3	4,29	6	6,82
	расширен / dilated	0	0,00	2	2,27
Тело матки / Uterine body	увеличено соответственно сроку задержки менструации / enlarged according to the period of menstrual delay	70	100	88	100
	реагирует на пальпацию ¹ / responds to palpation ¹	24	34,29	54	61,36
McNemar Chi-square) 1 A&B p=0,007, достоверные отличия выявлены. McNemar Chi-square) 1 A&B p=0.007, differences are significant.					

При поступлении всем пациенткам было выполнено УЗИ (табл. 6), в большинстве случаев (87,34%) – трансвагинальным доступом, при этом в 46,2% случаев при первичном эхографическом обследовании был использован комбинированный (трансвагинальный и трансабдоминальный) доступ. Данные проведенного УЗИ позволили подтвердить прогрессирующую одноплодную маточную беременность у всех пациенток и объективизировать данные о состоянии шейки матки (достоверно чаще – сохранена), внутреннего зева (достоверно чаще – сомкнут), отсутствия признаков отслойки хориона (достоверно чаще).

Всем пациенткам, включенным в исследование, после подтверждения наличия прогрессирующей беременности, с учетом данных, свидетельствующих о начальных этапах формирования клинической картины самопроизвольного

прерывания желанной беременности, была назначена лекарственная терапия, направленная на ее пролонгирование. В состав лекарственной терапии был включен (табл. 7) микронизированный прогестерон – препарат Праджисан®, интравагинально, в суточной дозе 400 мг (200 мг 2 раза в день, всем пациенткам); наличие болевого синдрома диктовало обоснованность кратковременного назначения спазмолитической терапии (45 пациенток, 32,91%), а кровянистые выделения из половых путей требовали гемостатической терапии (транексамовая кислота, в большинстве случаев в суточной дозе 750–1000 мг, согласно инструкции к медицинскому применению препарата). Помимо этого, пациенткам, не применявшим фолаты (63,92%), последние были назначены в суточной дозе 400 мкг/сутки, согласно действующим национальным клиническим рекомендациям [26].

Таблица 6. Данные УЗИ при поступлении пациенток (при включении в исследование) Table 6. Ultrasound findings of patients upon admission (at enrollment in the study)

		Кол-во / Number	%
Визуализируется одно плодное яйцо, с одним эмбрионом, с наличием сердечной деятельности / One gestational sac is visualized with one embryo and presence of cardiac activity		158	100,00
Шейка матки ^А / Cervix ^А	сохранена ¹ / unchanged ¹	157	99,37
	укорочена ² / short ²	1	0,63
Внутренний зев ц/к ^В / External os of c/c ^В	расширен ¹ / dilated ¹	2	1,27
	сомкнут ² / closed ²	146	92,41
Локализация хориона ^С / Chorion location ^С	передняя ¹ / posterior ¹	50	31,65
	задняя ² / anterior ²	67	42,41
	левая боковая ³ / left lateral ³	14	8,86
	правая боковая ⁴ / right lateral ⁴	2	1,27
	дно ⁵ / bottom ⁵	19	12,03
Признаки отслойки ^Д хориона / Signs of chorion detachment ^Д	нет ¹ / no ¹	113	71,52
	есть ² (гематома <25%) / yes ² (hematoma <25%)	39	24,68

McNemar Chi-square A 1&2 p = 0,000; B 1&2 p = 0,000; C 2&3,4,5,6 p = 0,000; 1&3,4,6 p = 0,000; 1&5 p = 0,006; 5&4 p = 0,006; D 1&2 p = 0,000, достоверные отличия выявлены.

McNemar Chi-square A 1&2 p = 0,000; B 1&2 p = 0,000; C 2&3,4,5,6 p = 0,000; 1&3,4,6 p = 0,000; 1&5 p = 0,006; 5&4 p = 0,006; D 1&2 p = 0,000, differences are significant.

Таблица 7. Структура лекарственной терапии, назначенной пациенткам исследуемой группы (при включении в исследование) Table 7. Structure of pharmacotherapy prescribed to patients in the study group (at enrollment in the study)

Назначенная терапия при поступлении / Pharmacotherapy prescribed at enrollment	Кол-во / Number	%
Праджисан 400 мг ваг. утро/вечер ¹ / Prajisan 400 mg vaginal morning/evening ¹	158	100,00
Дротаверина гидрохлорид 120 мг ² / Drotaverine hydrochloride 120 mg ²	38	24,05
Дротаверина гидрохлорид 240 мг ³ / Drotaverine hydrochloride 240 mg ³	7	4,43
Транексамовая кислота 750 мг ⁴ / Tranexamic acid 750 mg ⁴	46	29,11
Транексамовая кислота 1000 мг ⁵ / Tranexamic acid 1000 mg ⁵	37	23,42
Транексамовая кислота 1500 мг ⁶ / Tranexamic acid 1500 mg ⁶	1	0,63
Фолаты 400 мг ⁷ / Folates 400 mg ⁷	101	63,92

McNemar Chi-square 2& 6 p = 0,000; 4&3 p = 0,005; 4&6 p = 0,000; 5&6 p = 0,000; 5&3 p = 0,026; 7&2,3,4,5,6 p = 0,000; достоверные отличия.

McNemar Chi-square 2& 6 p = 0,000; 4&3 p = 0,005; 4&6 p = 0,000; 5&6 p = 0,000; 5&3 p = 0,026; 7&2,3,4,5,6 p = 0,000; differences are significant.

Таблица 8. Эффективность терапии препаратом Праджисан® включенных в исследование пациенток (при выписке из стационара) Table 8. Efficacy of Prajisan therapy in patients included in the study (at discharge from hospital)

	Всего / Total		Первобеременные / Primigravidas		Повторнобеременные / Multigravidas	
	кол-во / number	%	кол-во / number	%	кол-во / number	%
Прогрессирующая беременность / Progression of pregnancy	153	96,84	65	92,86	88	100,00
Из них / Of them:						
• рекомендовано продолжить использование препарата Праджисан® / were recommended to continue using Prajisan	69	43,67	28	40	41	46,59
Свершившийся выкидыш / Miscarriage	5	3,16	5	7,14	0	0,00

McNemar Chi-square (A/D) p > 0,05, достоверных отличий не выявлено.

McNemar Chi-square (A/D) p > 0,05, no significant differences.

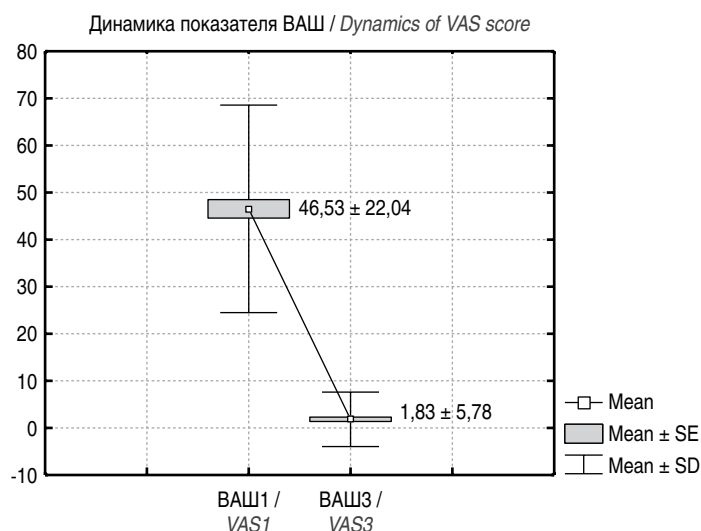


Рисунок. Динамика интенсивности болевого симптома у пациенток исследуемой группы при включении в исследование (ВАШ1; $n = 158$) и при выписке (ВАШ3; $n = 153$). ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Figure. Dynamics of pain intensity in patients in the study group at enrollment (VAS1; $n = 158$) and at discharge (VAS3; $n = 153$). VAS – visual analogue scale.

У 5 (3,16%) первобеременных, несмотря на комплексное лечение, был диагностирован выкидыш на 8-й неделе беременности (табл. 8). Хорошо известно, что генетические факторы (аномальные эмбриональные гено-кариотипы) лежат в основе более чем половины ранних выкидышей, ухудшая прогноз последующего живорождения, причем именно аутосомная трисомия, триплоидия и моносомия X (возникающие *de novo*) являются преобладающими хромосомными aberrациями при спорадической потере беременности, в то время как для привычного выкидыша более характерно наличие зуплоидного эмбриона [27, 28]. Кариотипирование абортусов выполнено не было в связи с отсутствием показаний [1, 4, 21] – все пациентки с первой потерей беременности.

Следует отметить, что из оставшихся 153 пациенток с продолжившейся гестацией у большинства (96,84%) в динамике

наблюдения отмечено снижение степени выраженности болевого симптома (достоверное снижение показателя ВАШ боли представлено на рисунке) и уменьшение количества кровянистых выделений (длительность сохранения которых составила $5,15 \pm 0,21$ дня), т.е. купирование клинических симптомов начавшегося самопроизвольного выкидыша.

Таким образом, эффективность проводимой комплексной терапии составила 96,84%. Полученные данные согласуются с результатами оценки эффективности терапии самопроизвольного выкидыша и не противоречат частоте сохранения беременности, описанной при использовании других прогестагенов [16–18, 22]. Проводимая терапия не сопровождается развитием НЯ в 100% наблюдений.

Средний срок беременности (по КТР, измеренному при проведении трансвагинального УЗИ) при выписке из стационара составил ($M \pm SD$) для первобеременных $11,45 \pm 2,51$ нед., а для повторобеременных – $10,52 \pm 2,44$ нед.

По различным соображениям (скудные периодические выделения из половых путей, ретрохориальная гематома в стадии организации, анамнез по привычной потере беременности) 69 (43,67%) пациенткам исследуемой группы при выписке было рекомендовано продолжить использование препарата Праджисан®.

При выписке из стационара пациентки фиксировали степень удовлетворенности удобством применения препарата Праджисан®, а врачи оценивали клинический ответ пациентки на терапию препаратом Праджисан® (табл. 9). Обращает на себя внимание тот факт, что удовлетворенность врача и пациентки удобством применения согласно среднему баллу по Лайкерту достоверно статистически не различалась и составила $4,21 \pm 0,7$ и $4,07 \pm 0,8$ соответственно. В то же время удовлетворенность врача клиническим ответом на лечение была достоверно выше, чем удовлетворенность пациенток удобством применения препарата (средний балл по Лайкерту составил $4,39 \pm 0,5$ и $4,07 \pm 0,8$ соответственно).

У 4 из 153 женщин произошли преждевременные роды на ранних сроках. При телефонном контакте в сроках 22–24 нед. беременности все 153 оставшиеся в исследовании пациентки указывали на прогрессирующую беремен-

Таблица 9. Оценка удовлетворенности пациентов и врачей удобством и клиническим эффектом применения препарата Праджисан®

Table 9. Assessment of patient and physician satisfaction with the convenience and clinical effect of Prajisan®

Лайкерт пациента после проведенного стационарного лечения / Patient satisfaction after inpatient treatment (Likert score)							
Удовлетворенность пациента ... / Patient satisfaction ...	Mean	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile	Std.Dev.
... удобством применения препарата Праджисан® / ... with the convenience of using Prajisan®	4,07	4	1	5	4	5	0,81
• первобеременные / primigravidas	4,13	4	3	5	4	5	0,778
• повторобеременные / multigravidas	4,33	4	3	5	4	5	0,581
Достоверных различий в удовлетворенности удобством применения препарата Праджисан® у пациенток различных групп не выявлено. There were no significant differences in satisfaction with the convenience of using Prajisan between different patient groups.							
Лайкерт врача после проведенного стационарного лечения / Physician satisfaction after inpatient treatment (Likert score)							
Удовлетворенность врача ... / Physician satisfaction ...	Mean	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile	Std.Dev.
... удобством применения препарата Праджисан® для пациентки / ... with the convenience of using Prajisan® for the patient	4,21	4	3	5	4	5	0,73
... клиническим ответом пациентки на терапию препаратом Праджисан® / ... with patient clinical response to Prajisan® therapy	4,39	4	3	5	4	5	0,54
Удовлетворенность врача клиническим ответом на терапию препаратом Праджисан® у первобеременных была ниже (p-level 0.023). Physician satisfaction with clinical response to Prajisan therapy was lower (p-level 0.023) in primigravida patients.							

ность, при этом большинство из них окончили использование прогестагена; однако 20 (22,73%) повторнобеременных с анамнезом привычного выкидыша, по рекомендации врача женской консультации, продолжали интравагинальное введение препарата Праджисан® в той же суточной дозе и 5 повторнобеременных с анамнезом преждевременных родов использовали суточную дозу препарата в 200 мг на ночь. Таким образом, анализ эффективности использования микронизированного прогестерона (препарат Праджисан®) продемонстрировал достаточную эффективность не только для лечения раннего самопроизвольного выкидыша, но и для профилактики позднего самопроизвольного выкидыша у пациенток с анамнезом невынашивания беременности.

При проведении анализа, демонстрирующего особенности течения беременности во второй ее половине и сроки разрешения беременности у исследуемой группы пациенток, следует отметить следующее – ни в одном случае не сформировался симптомокомплекс тяжелой преэклампсии, что согласуется с результатами недавно проведенного мета-анализа [29]. Срочными родами беременность завершили 149 (97,39%) из 153 женщин, выписанных из стационара с прогрессирующей беременностью; у 4 (2,61%) пациенток беременность завершилась преждевременно (в сроках 32,34 и 36,5 нед. гестации, а у 1 беременной произошли ранние преждевременные роды при сроке 27 нед. беременности).

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать следующие выводы:

- при поступлении пациентки с клинической картиной начавшегося самопроизвольного выкидыша, после подтверждения факта прогрессирующей маточной беременности, наиболее распространенной практикой, направленной на ее пролонгирование, являлось назначение микронизированного прогестерона (в исследовании – лекарственный препарат Праджисан®) в суточной дозе 400 мг интравагинально в сочетании с использованием гемостатиков (наиболее часто – в виде транексамовой кислоты в суточной дозе 750–1000 мг). Это согласуется с национальными клиническими протоколами и не противоречит международным клиническим рекомендациям [30];
- клиническая симптоматика самопроизвольного раннего выкидыша не зависела от паритета пациенток и манифестировала в сроках не ранее 6–8 нед.;
- эффективность терапии, направленной на сохранение беременности, была достоверно выше при лечении повторнобеременных пациенток;
- потери беременности (3,14% от включенных в исследование) на фоне терапии можно объяснить вероятным вкладом неповторяющихся генетических причин ранних спорадических самопроизвольных выкидышей;
- ни у одной пациентки, включенной в исследование, не было зафиксировано НЯ на фоне терапии препаратом Праджисан®;
- оценка врачом клинического эффекта от применения препарата Праджисан® была достаточно высока и составила $4,39 \pm 0,54$ по шкале Лайкерта;

- пролонгирование беременности до первичной конечной точки достигнуто у 96,84% пациенток, включенных в исследование.

На основании изложенного можно констатировать, что эффективность, хорошая переносимость и удобство применения (удовлетворенность пациенток удобством применения препарата была высокой и составила $4,07 \pm 0,81$ балла по шкале Лайкерта) определяли высокую приверженность пациенток препарату Праджисан® (и продолжение его использования частью пациенток после выписки), а также высокую удовлетворенность врачей клиническим ответом на лечение.

Данные настоящего многоцентрового наблюдательного исследования, полученные в различных лечебных учреждениях девяти крупных городов России (в т.ч. мегаполисов), позволяют делать вывод о положительном опыте применения препарата Праджисан® и рекомендовать его для пролонгирования гестации в рутинной практике российских акушеров-гинекологов.

Существует возможность, что прегравидарное обследование и начало терапии прогестагенами (препарат Праджисан®) с цикла зачатия и далее на протяжении гестации уменьшит частоту осложнений последней у пациенток с привычной потерей беременности. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Концепция исследования – Подзолкова Н.М., главный исследователь.

Анализ результатов исследования, написание оригинала статьи – Сковрцова М.Ю.

Организация и сбор данных, участие в написании оригинала статьи – руководители региональных исследовательских центров: Спиридонова Н.В., Гурьева В.А., Кулешов В.Н., Кравченко Е.Н., Каткова Н.Ю., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н., Кукарская И.И., Сахаутдинова И.В., Субханкулова А.Ф., Малышкина А.И., Назаров С.Б.

Рецензирование и редактирование – Подзолкова Н.М., Сковрцова М.Ю.

Статистический анализ и визуализация – Сковрцова М.Ю.

Author contributions

Concept of research – Podzolkova N.M., principal investigator.

Analysis of results, writing the original text of the article – Skvortsova M.Yu.

Organization and collection of data, participation in writing the original text of the article – heads of regional research centers: Spiridonova N.V., Guryeva V.A., Kuleshov V.N., Kravchenko E.N., Katkova N.Yu., Arzhanova O.N., Bespalova O.N., Kukarskaya I.I., Sakhautdinova I.V., Subkhankulova A.F., Malyshkina A.I., Nazarov S.B.

Reviewing and editing – Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu.

Statistical analysis and visualization – Skvortsova M.Yu.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from the patient.

Литература / References

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1658-1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
2. Ageron A, Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health (Lond)*. 2015 Jul;11(4):527-41. DOI: 10.2217/whe.15.19
3. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
4. Ремнёва ОВ, Чернова АЕ, Колядо ОВ, Фадеева НИ. Медико-социальные факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(6):73-78. / Remneva OV, Chernova AE, Kolyado OV, Fadeeva NI. Medical and social risk factors for late miscarriage. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2022;21(6): 73-78. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-73-78 (In Russian).
5. Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr;222(4):367.e1-367.e22. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.10.102
6. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019 Mar 20;364:l869. DOI: 10.1136/bmj.l869
7. Magnus MC, Hockey RL, Håberg SE, Mishra GD. Pre-pregnancy lifestyle characteristics and risk of miscarriage: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Mar 1;22(1):169. DOI: 10.1186/s12884-022-04482-9
8. Кудрявцева ЕВ, Ковалёв ВВ, Баранов ИИ, Канивец ИВ, Киевская ЮК, Коростелёв СА, и др. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):34-39. / Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, Kanivets IV, Kievskaya YuK, Korostelev SA, et al. The role of fetal chromosomal aberrations in the genesis of recurrent and sporadic miscarriage. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):34-39. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-34-39 (In Russian).
9. Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Dec;99(12):1584-1594. DOI: 10.1111/aogs.13940
10. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Mar;291(3):671-9. DOI: 10.1007/s00404-014-3443-x
11. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6): 1416-1423. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010
12. Woolner AM, Bhattacharya S. Intergenerational trends in reproduction: Infertility and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023 Feb;86:102305. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.102305
13. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 20;23(14):7989. DOI: 10.3390/ijms23147989
14. Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health*. 2018 May 23;6:141. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00141
15. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol*. 2021 Jan;60:100889. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100889
16. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11):CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
17. Беспалова ОН, Бутенко МГ, Баклейчева МО, Косякова ОВ, Саргсян ГС, Коган ИЮ. Эффективность прогестагенов в лечении угрозы прерывания многоплодной беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):47-54. / Bepalova ON, Butenko MG, Bakleycheva MO, Kosyakova OV, Sargsyan GS, Kogan IYu. Efficacy of progestogens in the management of threatened miscarriage in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):47-54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54 (In Russian).
18. Астраханцева ММ, Мясоутова АИ, Бреусенко ЛЕ, Шалина РИ, Латышкевич ОА. Невынашивание беременности. Возможности лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):75-84. / Astrakhtantseva MM, Myasoutova AI, Breusenko LE, Shalina RI, Latyshkevich OA. Pregnancy loss. Treatment options. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(2):75-84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84 (In Russian).
19. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 №323-FZ (red. ot 02.07.2021) "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (In Russian).
20. Выкидыш (самопроизвольный аборт) ID: 670. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021. Адрес: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/670_1 / Vykidysh (samoproizvol'nyi abort) ID: 670. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/670_1 (In Russian).
21. Привычный выкидыш ID: 721. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022. Адрес: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/721_1 / Privychnyi vykidysh ID: 721. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/721_1 (In Russian).
22. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):167-176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
23. Devall AJ, Papadopoulos A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, et al. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4(4):CD013792. DOI: 10.1002/14651858
24. Gug C, Rațiu A, Navolan D, Drăgan I, Groza IM, Păpurică M, et al. Incidence and Spectrum of Chromosome Abnormalities in Miscarriage Samples: A Retrospective Study of 330 Cases. *Cytogenet Genome Res*. 2019;158(4):171-183. DOI: 10.1159/000502304

Капустин Роман Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта Санкт-Петербургского государственного университета
ORCID: 0000-0002-2783-3032

Кукарская Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области, профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики института Тюменского государственного медицинского университета, главный врач Перинатального центра
Scopus: 57200070759

Большакова Татьяна Георгиевна, врач акушер-гинеколог Перинатального центра

Сахатудинова Индира Венеровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-6192-538X

Зулкарнеева Эльмира Маратовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0003-0724-8765

Малышкина Анна Ивановна, доктор медицинских наук, директор Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова, главный внештатный специалист Минздрава России в Центральном федеральном округе по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин
ORCID: 0000-0002-2403-4112
Scopus 7801326390

Назаров Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова
ORCID: 0000-0003-1545-7655
Scopus: 57529780000

Information about co-authors:

Margarita Yu. Skvortsova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
ORCID: 0000-0002-9693-9068

Nataliya V. Spiridonova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Samara State Medical University
ORCID: 0000-0003-3928-3784

Valentina A. Guryeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Honored Physician of the Russian Federation, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, twice a laureate of Altai Krai Award in Science and Technology, Obstetrician-Gynecologist of the highest qualification category
Scopus: 56897200900
ORCID: 0000-0001-9027-220X

Vitaly M. Kuleshov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University
ORCID: 0000-0003-3304-1581

Elena N. Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Omsk State Medical University
ORCID: 0000-0001-9481-8812

Olga V. Korzhuk, Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Hospital No 8, Omsk State Medical University

Nadezhda Yu. Katkova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Olga N. Arzhanova, MD, PhD, DSc, Honored Physician of the Russian Federation, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Saint Petersburg State University
ORCID: 0000-0003-3059-9811

Olesya N. Bepalova, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Saint Petersburg State University
Scopus: 5718999252
ORCID: 0000-0002-6542-5953

Roman V. Kapustin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine
ORCID: 0000-0002-2783-3032

Irina I. Kukarskaya, MD, PhD, DSc, Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Department of Health of the Tyumen Region; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Critical Care Medicine with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; Chief Physician of the Perinatal Center
Scopus: 57200070759

Tatiana G. Bolshakova, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Center

Indira V. Sakhautdinova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Bashkir State Medical University
ORCID: 0000-0001-6192-538X

Elmira M. Zulkarneeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Bashkir State Medical University
ORCID: 0000-0003-0724-8765

Anna I. Malyshkina, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, V.N.Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; Chief Freelance Specialist in Obstetrics, Gynecology and Women's Reproductive Health of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Central Federal District
ORCID: 0000-0002-2403-4112
Scopus 7801326390

Sergey B. Nazarov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science, V.N.Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood
ORCID: 0000-0003-1545-7655
Scopus: 57529780000