

Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ

Н.К. Тетруашвили¹ ✉, Е.В. Ших²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать все исследования с использованием дидрогестерона при угрожающем выкидыше (УВ) и оценить влияние лечения дидрогестероном на частоту выкидышей у женщин с УВ.

Основные положения. Многолетний опыт в рамках множества клинических исследований подтверждает, что гестагены способствуют сохранению беременности в случае УВ. Дидрогестерон и прогестерон являются наиболее подходящими гестагенами для беременных женщин. Большой процент сохранения беременности высокого риска при использовании дидрогестерона обусловлен его химической структурой. Настоящий систематический обзор и метаанализ включает данные только рандомизированных исследований, в частности основанных на сравнении дидрогестерона с плацебо. Результаты демонстрируют, что в группе пациенток, получавших дидрогестерон, частота выкидышей была статистически значимо ниже, чем в группе женщин, получавших плацебо. Эти выводы коррелируют с предыдущими данными метаанализов и обзоров рандомизированных клинических исследований 2017–2021 гг., в которых дидрогестерон также значительно снижал риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше. Более того, в крупнейшем прямом сравнительном рандомизированном исследовании IPD LOTUS (2020) продемонстрирована более высокая эффективность дидрогестерона, чем у микронизированного вагинального прогестерона.

Заключение. По результатам настоящего систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований, основанных на сравнении дидрогестерона с плацебо, у пациенток, получавших дидрогестерон, частота выкидышей была статистически значимо ниже, чем у женщин, получавших плацебо. Применение дидрогестерона не только оправданный, но крайне необходимый компонент терапии привычной потери беременности.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, невынашивание беременности, гестагены, дидрогестерон, прогестерон.

Вклад авторов: Тетруашвили Н.К. — разработка дизайна обзора, получение данных для анализа, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ших Е.В. — анализ полученных данных, рецензирование, финальное редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа поддержана финансированием государственного задания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем» № 16-A21.

Для цитирования: Тетруашвили Н.К., Ших Е.В. Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 53–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61

Efficacy of Dydrogesterone in Threatened Miscarriage: a Systematic Review and Meta-analysis

N.K. Tetruashvili¹ ✉, E.V. Shih²

¹ FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To review all studies using dydrogesterone in threatened miscarriage and to evaluate the effect of dydrogesterone treatment on miscarriage rates in women with miscarriage.

Key points. Many years of experience in many clinical studies confirm that progestogens contribute to the preservation of pregnancy in the event of a threatened miscarriage. Dydrogesterone and progesterone are the most suitable progestogens for pregnant women. The high result of dydrogesterone in high-risk pregnancy is due to its chemical structure. This systematic review and meta-analysis includes data only from randomized trials, in particular those based on comparisons of dydrogesterone with placebo. The results demonstrate that in the group of patients treated with dydrogesterone, the frequency of miscarriages was statistically significantly lower than in the group of patients treated with placebo. These findings correlate with previous data from meta-analyses and reviews of randomized clinical trials in 2017–2021, where dydrogesterone also significantly reduced the risk of pregnancy loss in threatened and recurrent miscarriage. Moreover, the largest direct comparative randomized study IPD LOTUS (2020) demonstrated a higher efficacy of dydrogesterone compared to micronized vaginal progesterone.

Conclusion. According to the results of this systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials based on the comparison of dydrogesterone with placebo, in the group of patients who received dydrogesterone, the frequency of miscarriages was statistically

✉ Тетруашвили Нана Картлосовна / Tetruashvili, N.K. — E-mail: tetrauly@mail.ru

significantly lower than in the group of patients who received placebo. The use of dydrogesterone is not only justified, but an essential component of the treatment of recurrent pregnancy loss.

Keywords: miscarriage, recurrent pregnancy loss, habitual miscarriage, progestagens, dydrogesterone, progesterone.

Contributions: Tetrushvili, N.K. — development of the design of the review, obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Shih, E.V. — analysis of the findings, reviewing, final editing of the text of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: This work was supported by the funding of the State Assignment No. 16-A21: "Development of a system for predicting complications and outcomes of pregnancy in women with recurrent miscarriage".

For citation: Tetrushvili N.K., Shih E.V. Efficacy of Dydrogesterone in Threatened Miscarriage: a Systematic Review and Meta-analysis. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 53–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61

Угрожающий выкидыш (УВ) представляет собой клиническую ситуацию, сопровождающуюся кровотечением из половых путей с риском выкидыша или неразвивающейся беременности на ранних сроках. Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Выкидыш», гестационный период до 22 недель подразделяется на презембриональный (до 4 недель 6 дней), эмбриональный (с 5 до 9 недель и 6 дней) и фетальный (с 10 до 21 недели и 6 дней)¹. Если у женщины с развивающейся беременностью до 22 недель появляются кровяные выделения из половых путей или признаки отслойки хориона/плаценты, по данным УЗИ, то это состояние считается «угрожающим выкидышем» [1]².

Кровотечение на ранних сроках встречается в 7–27% всех случаев беременности [1]. Около 15% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем, что составляет примерно 23 млн выкидышей в год во всем мире [2]. И в большинстве случаев выкидыш происходит до 12 недель беременности [3]³.

При УВ оптимальная и своевременная терапия увеличивает шансы на сохранение беременности и живорождение. При УВ вероятность благоприятного прогноза достигает 85%, но зависит от срока беременности, возраста пациентки [4]⁴, а также от выбора гестагена и других факторов [5]⁵.

С учетом сложной демографической ситуации поиск наиболее эффективной терапии УВ для максимального количества женщин на сегодняшний день остается актуальной проблемой сообщества акушеров-гинекологов.

Важность прогестерона с физиологической точки зрения побудила исследователей и врачей рассматривать применение дополнительного прогестерона в течение ранних сроков беременности с целью предотвращения гестационных потерь у женщин с выкидышами в анамнезе и сохранения беременности у женщин, у которых началось кровотечение на ранних сроках [6].

Прогестины, или гестагены, — общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном желтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой [7].

Гестагены способствуют сохранению беременности в случае УВ вследствие недостаточности прогестерона. Это под-

тверждает многолетний опыт в рамках множества клинических исследований, проведенных за последние десятилетия.

Исторически сложилось так, что дидрогестерон (с момента его внедрения в практику в начале 1960-х годов) и прогестерон являются наиболее подходящими гестагенами для беременных женщин, так как представляют собой чистые агонисты рецепторов прогестерона [8, 9].

Данные последних прямых сравнительных исследований гестагенов демонстрируют более высокую эффективность дидрогестерона при беременности высокого риска, в том числе при УВ [10–12].

Дидрогестерон отличается от других гестагенов уникальностью своей молекулы. Он был получен в результате ультрафиолетового облучения прогестерона в 1950 году и представляет собой стереоизомер прогестерона, в котором атом водорода у 9-го атома углерода находится в β-положении, а метильная группа у 10-го атома — в положении α, то есть возникает обратная структура прогестерона (ретропрогестерон) [7, 12–14]. Кроме того, присутствует дополнительная двойная связь между атомами углерода 6 и 7, таким образом, вместо плоской стероидной структуры образуется «изогнутая» молекула с повышенной устойчивостью по сравнению с таковой у прогестерона [12–16]. Вышеперечисленные параметры приводят к более высокой селективности дидрогестерона к прогестероновым рецепторам и усилению гестагенной активности при минимальном воздействии на андрогенные, глюкокортикоидные и минералкортикоидные рецепторы или при его полном отсутствии [7, 12, 13, 17].

В отличие от прогестерона дидрогестерон характеризуется более высокой биодоступностью при пероральном приеме [7, 12, 13, 18], что совместно с его активностью и высокой специфичностью к прогестероновым рецепторам, а также эффективностью при относительно небольшой дозировке способствует уменьшению частоты побочных эффектов [12–14].

Дидрогестерон и прогестерон рекомендованы Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ) в обновленных клинических рекомендациях «Выкидыш» (2021) и «Привычный выкидыш» (2022) с целью сохранения беременности. Актуальные клинические рекомендации РОАГ основаны на принципах доказательной медицины, отражают лучшие мировые и отечественные подходы, являясь консенсусной

¹ Привычный выкидыш. Клинические рекомендации РОАГ, 2022. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B2%D1%8B%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B2%D1%8B%D0%BA%D0%B8%D0%B4%D1%8B%D1%88-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17100> (дата обращения — 15.05.2022).

² Там же.

³ Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации РОАГ, 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B2%D1%8B%D0%BA%D0%B8%D0%B4%D1%8B%D1%88-%D1%81%D0%B0%D0%BC%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B7%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%82-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16962> (дата обращения — 15.05.2022).

⁴ Там же; Management of early pregnancy miscarriage. Clinical practice guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes, Health Service Executive. April 2012, Guidel. 2014; 22 p.

⁵ Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации РОАГ...

позицией ведущих специалистов страны, и служат для оценки качества медицинской помощи в РФ [19].

При выборе терапии УВ врачам необходимо ориентироваться на национальные клинические рекомендации и принимать во внимание все существующие исследования [19]. Для того чтобы максимально увеличить шансы на сохранение беременности и рождение здорового ребенка, рекомендованные РОАГ гестагены — дидрогестерон и прогестерон — постоянно сравнивают с точки зрения эффективности на ранних сроках беременности.

С целью оценки влияния лечения дидрогестероном на частоту выкидышей у женщин с УВ проведен данный систематический обзор. Уникальность и ценность работы заключается в том, что ранее не проводился метаанализ с включением всех исследований с использованием дидрогестерона при УВ.

В октябре 2021 года нами проведен поиск статей на любом языке в журнальных базах данных DIALOG (включая PubMed, EMBASE) и DIMENSIONS (база данных научных открытий, содержащая более 50 млн полнотекстовых статей) по следующим критериям:

- оригинальные статьи с упоминанием дидрогестерона;
- отчеты, посвященные результатам клинических исследований;
- статьи, не относящиеся к обзорам, описаниям случаев, тезисам докладов на конференциях/собраниях, письмам, патентам, опросам и редакционным статьям.

Под описанием случая понимается публикация, в которой приводится случай одной пациентки. В обзоре могли быть использованы данные серий случаев (или серии клинических случаев), описывающие воздействие препарата и исходы у множества пациенток.

Проведена проверка каждого из отобранных источников, а также всех связанных с ними обзоров и метаанализов для получения дополнительных данных, которые можно было бы использовать в дальнейших клинических исследованиях.

Все рассмотренные статьи содержали описание исследований, которые были опубликованы в научной литературе. Поскольку вероятность публикации положительных результатов выше, чем других, отбор исследований для метаанализа может сопровождаться систематическими ошибками.

Итак, в обзор включены 55 клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения дидрогестерона у женщин с УВ (рис., табл. 1).

Рис. Схема отбора и исключения статей для обзора и метаанализа

Fig. Selection and exclusion of articles for review and metaanalysis

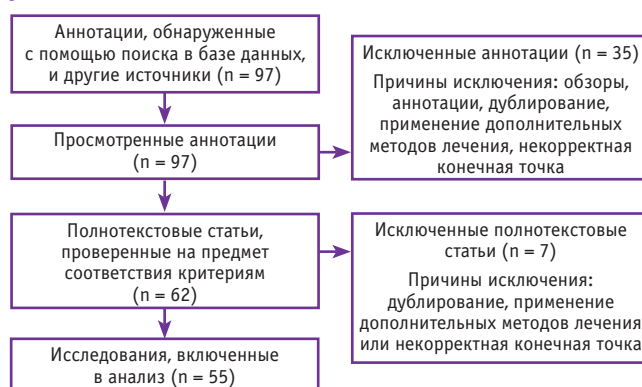


Таблица 1 / Table 1

Клинические исследования, включенные в обзор
Clinical studies included into review

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
Плацебо-контролируемые исследования			
Ehrens kjöld M.L. и соавт., Дания [20]	Дидрогестерон	72	Да
	Плацебо	81	
El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T., Иордания [21]	Дидрогестерон	86	Да
	Плацебо	60	
Omar M.H. и соавт., Малайзия [22]	Дидрогестерон	74	Да
	Плацебо	80	
Pandian R.U., Малайзия [23]	Дидрогестерон	96	Да
	Плацебо	95	
Манухин И.Б. и соавт., Россия [24]	Дидрогестерон	45	Нет, наблюдательное
	Плацебо	41	
Li F.H., Китай [25]	Дидрогестерон	43	Нет, наблюдательное
	Плацебо	43	
Chan D.M.K. и соавт., Гонконг [26]	Дидрогестерон	203	Да
	Плацебо	203	
Исследования с активным контролем			
Czajkowski K. и соавт., Польша [27]	Дидрогестерон	24	Да
	Прогестерон интравагинально	29	
Vincze E. и соавт., Венгрия [28]	Дидрогестерон	86	Да
	Прогестерон интравагинально	63	
Siew J.Y.S. и соавт., Сингапур [29]	Дидрогестерон	59	Да
	Прогестерон интравагинально	59	

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
Liu Y.Y., Китай [30]	Дидрогестерон	52	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	52	
Lin B.Z. и соавт., Китай [31]	Дидрогестерон	70	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	70	
Tian Y.H., Китай [32]	Дидрогестерон	56	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	56	
Lin J.F., Китай [33]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Ru L., Китай [34]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Zhang J.Y., Китай [35]	Дидрогестерон	388	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	388	
Hu H.Y., Китай [36]	Дидрогестерон	37	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	37	
Wu H.Q., Китай [37]	Дидрогестерон	36	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	36	
Yan W., Китай [38]	Дидрогестерон	55	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	55	
Ying J.J., Китай [39]	Дидрогестерон	73	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	73	
Chen W.L., Китай [40]	Дидрогестерон	42	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	42	
Qian Y.X., Китай [41]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Lu Y.X., Китай [42]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Chen L.H., Китай [43]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	40	
Huang L., Китай [44]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Chang M.Z., [45]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Chen J., Китай [46]	Дидрогестерон	31	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	31	
Li S.P., Китай [47]	Дидрогестерон	43	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	43	
Liu Y.Y., Китай [48]	Дидрогестерон	35	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	35	
Ye Q.C., Китай [49]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Lou C. и соавт., Китай [50]	Дидрогестерон	665	Нет, когортное исследование
	Прогестерон для приема внутрь	620	
Dong J.F., Китай [51]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
He T.F., Китай [52]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Wei Y.L., Китай [53]	Дидрогестерон	60	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	56	
Dai Z.G., Китай [54]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	
Li J., Китай [55]	Дидрогестерон	62	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	57	
Chen L., Китай [56]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
Zeng R.H., Китай [57]	Дидрогестерон	68	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	68	
Zhang Z.H., Китай [58]	Дидрогестерон	55	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	55	
Wu Y.F., Китай [59]	Дидрогестерон	61	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	61	
Wu H.Q., Китай [60]	Дидрогестерон	58	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	58	
Li Y.Q., Китай [61]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	30	
Yao J., Китай [62]	Дидрогестерон	95	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	95	
Ding H.M., Китай [63]	Дидрогестерон	39	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	39	
Yu Y., Китай [64]	Дидрогестерон	34	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	34	
Chen L.Y., Cao H.X., Китай [65]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Xu H.N., Китай [66]	Дидрогестерон	60	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	60	
Chang D., Китай [67]	Дидрогестерон	45	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	45	
Zheng Y.M., Китай [68]	Дидрогестерон	47	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	47	
Zhang Z.H., Китай [69]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Zhang L., Li Y.X., Китай [70]	Дидрогестерон	42	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	42	
Huang X.J., Jiang C., Китай [71]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	30	
Hu Y.J., Китай [72]	Дидрогестерон	36	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	36	
Du Z., Китай [73]	Дидрогестерон	68	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	68	
Yu G.X., Китай [74]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	

В этих исследованиях участвовали в общей сложности 7734 пациентки:

- 3911 женщин, получавших лечение дидрогестероном;
- 603 женщины, получавшие плацебо или не получавшие лечение;
- 3220 пациенток, получавших активное контрольное лечение прогестероном в лекарственных формах для приема внутрь, интравагинального или внутримышечного введения.

Поскольку данные рандомизированных исследований являются более надежными, проанализированы только рандомизированные исследования. В рамках данного проекта проведен метаанализ рандомизированных исследований, в которых дидрогестерон сравнивался с плацебо. Перед публикацией результатов осуществлен повторный поиск рандомизированных исследований в июле 2022 года, который подтвердил актуальность выбранной подборки статей.

Для проведения дальнейшего анализа получены значения разницы рисков выкидыша в группах лечения в рам-

ках каждого исследования и определены соответствующие 95% ДИ. При расчете общей разницы рисков групп лечения и соответствующего 95% ДИ использовали метод обратной дисперсии с фиксированными и случайными эффектами. Анализ выполнялся с помощью программного обеспечения R (версия 3.6.0, пакет meta).

МЕТААНАЛИЗ ТОЛЬКО РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, В КОТОРЫХ ДИДРОГЕСТЕРОН СРАВНИВАЛСЯ С ПЛАЦЕБО

Найдены 5 рандомизированных исследований, содержащих сравнение дидрогестерона и плацебо (табл. 2), с участием 531 пациентки, получавшей дидрогестерон, и 519 пациенток, получавших плацебо. Модель с фиксированными и случайными эффектами показала близкие значения общей разницы рисков выкидыша в группах дидрогестерона и плацебо. По результатам обоих анализов выявлено статистически значимое значение p , указывающее на значимые различия между двумя группами по частоте выкидышей.

Метаанализ рандомизированных исследований, в которых дидрогестерон сравнивался с плацебо
Metaanalysis of randomized studies, where dydrogesterone was compared to placebo

Исследование	Исследуемая группа		Контрольная группа		Разница рисков (по вероятности выкидыша)	Общая разница рисков	95%- довери- тельный интервал	Вес (фикси- рованные)	Вес (случайные)
	события	всего	события	всего					
Ehrenschild M.L. и соавт., 1967	14	72	23	81		-0,09	(-0,22; 0,04)	14,6%	12,8%
Omar M.H. и соавт., 2005	3	74	11	80		-0,10	(-0,18; -0,01)	14,7%	24,1%
El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T., 2009	15	86	15	60		-0,08	(-0,21; 0,06)	13,5%	12,5%
Pandian R.U., 2009	12	96	27	95		-0,16	(-0,27; -0,05)	18,3%	17,0%
Chan D.M.K. и соавт., 2021	26	203	29	203		-0,01	(-0,08; 0,05)	38,9%	33,6%
Модель с фиксирован- ными эффек- тами	—	531	—	519		-0,07	(-0,12; -0,03)	100,0%	—
Модель со случайными эффектами	—	—	—	—		-0,08	(-0,13; -0,02)	—	100,0%
Гетерогенность: $I^2 = 28\%$, $\tau^2 = 0,0010$, $p = 0,24$									

- Модель с фиксированными эффектами: $-0,072$ (95% ДИ: $-0,117$; $-0,028$), $p = 0,0014$.
- Модель со случайными эффектами: $-0,076$ (95% ДИ: $-0,129$; $-0,023$), $p = 0,0047$.

Следует отметить, что отрицательная величина разницы рисков и ее 95% ДИ, не включающий ноль, указывают на статистически значимо меньшую частоту выкидышей при применении дидрогестерона, чем при использовании плацебо.

Эти результаты коррелируют с предыдущими данными метаанализов и обзоров рандомизированных клинических исследований 2017–2021 гг., в которых дидрогестерон также значительно снижал риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше [75–82]. Во включенных в Кокрейновские систематические обзоры исследованиях R.U. Pandian (2009) и A. Kumar и соавт. (2014) продемонстрировано, что при привычном выкидыше и УВ дидрогестерон статистически значимо увеличивает частоту живорождений (+10 и +16% соответственно). При этом статистически значимый результат получен для всех включенных пациентов, а не для отдельных подгрупп [23, 83].

Дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при УВ и в 2,4 раза уменьшает риск выкидыша по сравнению с плацебо. Но не все гестагены одинаково эффективны в снижении риска выкидыша и увеличении частоты живорождения при УВ [6, 78, 83–85]⁶.

В настоящее время меняется парадигма в планировании новых исследований — наибольший интерес вызывают прямые сравнительные исследования гестагенов, на которые сегодня целесообразно опираться при выборе препарата для терапии при беременности высокого риска.

Результаты крупнейшего прямого сравнительного рандомизированного исследования IPD LOTUS (2020), систематического обзора и метаанализа рандомизированных исследований по гестагенам для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО, выполненного в полном соответствии с актуальными международными требованиями к проведению клинических исследований и включившего более 2000 пациенток (номер исследования в базе PROSPERO [CRD42018105949]), свидетельствуют, что шанс наступления и сохранения беременности и шанс живорождения при применении дидрогестерона значимо выше, чем при использовании микронизированного прогестерона ($p = 0,0075$ и $p = 0,0214$ соответственно).

В исследовании доказана одинаковая безопасность дидрогестерона и микронизированного прогестерона для беременной и плода: не выявлено влияния гестагенов на частоту врожденных нарушений (в т. ч. врожденных пороков сердца) у детей [12]. Результаты показали, что пероральный дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон в первом триместре беременности в рекомендованных дозах оказывают минимальное действие

⁶ Серов В.Н. Комментарий к статье «Применение перорального гестагена у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование». Акушерство и гинекология — online. Опубликовано 18.01.2021. URL: <https://aig-journal.ru/content/news/Primenenie-peroralnogo-gestagena-u-zhenshin-s-ugrojaushim-vykidyshem-v-pervom-trimestre-randomizirovannoe-dvoynoe-slepoe-placebo-kontroliruemoe-issledovanie-Kommentarii-redakcii.html> (дата обращения — 15.05.2022).

на показатели функции печени. В то же время многие пациентки предпочитают пероральное применение дидрогестерона вагинальному введению прогестерона, что может оказывать существенное влияние на выбор препарата [12].

Хороший результат лечения дидрогестероном при беременности высокого риска обусловлен его химической структурой. Дидрогестерон обладает более высокой биодоступностью при пероральном приеме, демонстрирует более высокую специфичность к прогестероновым рецепторам, чем у прогестерона [7, 12, 13, 17]. Дидрогестерон также не инактивируется антипрогестероновыми антителами, поэтому может оказывать свой эффект даже в тех случаях, когда обычный прогестерон неэффективен [7].

Отличительное фармакологическое свойство дидрогестерона — наличие иммуномодулирующего эффекта. В многочисленных исследованиях показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений «эндометрий — эмбрион» и продукции большого количества факторов роста

и ангиогенеза, необходимых для физиологического развития беременности. В противном случае происходят активация лимфокин-активированных киллерных клеток с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и стимуляция локальной тромбофилии, что ведет к отслойкам хориона, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается [13].

Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение дидрогестерона не только оправданный, но крайне необходимый компонент терапии привычной потери беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам данного обзора, всех опубликованных к настоящему моменту клинических исследований и их мета-анализа, частота выкидышей при лечении дидрогестероном статистически значимо ниже, чем при применении плацебо. Эти данные подтверждают ранее опубликованные результаты по высокой эффективности дидрогестерона при беременности высокого риска для предотвращения акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hassan R., Baird D.D., Herring A.H., Olshan A.F. et al. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Ann. Epidemiol.* 2010; 20(7): 524–31. DOI: 10.1016/j.annepidem.2010.02.006
- Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podesek M. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1658–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
- Темпуашвили Н.К., Агаджанова А.А. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 2: 52–7. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Management of single and multiple pregnancy in women with habitual abortion. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2018; 2: 52–7. (in Russian)]
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. *Акушерство: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: a national guide.* М.: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (in Russian)]
- Темпуашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 70–87. [Tetruashvili N.K. Recurrent abortion. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 4: 70–87. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00010
- Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(19): 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
- Шух Е.В. Фармакотерапия во время беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 208 с. [Shih E.V. *Pharmacotherapy during pregnancy.* М.: GEOTAR-Media; 2019. 208 p. (in Russian)]
- Benagiano G., Carrara S., Filippi V. Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Prefer. Adherence.* 2009; 3: 131–43. DOI: 10.2147/ppa.s3692
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1–2): 171–80. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
- Kale A.R., Kale A.A., Yelikar K. A comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2021; 71(6): 591–5. DOI: 10.1007/s13224-021-01473-2
- Астраханцева М.М., Мясоедова А.И., Бреусенко Л.Е., Шалина Р.И. и др. Невынашивание беременности. Возможности лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021; 20(2): 75–84. [Astrakhtantseva M.M., Myasoutova A.I., Breusenko L.E., Shalina R.I. et al. *Pregnancy loss. Treatment options.* *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(2): 75–84. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84
- Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C. et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
- Шух Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010; 4(2): 6–9. [Shikh E.V. *Clinical-pharmacological aspects of the use of dydrogesterone in pregnancy maintenance.* *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2010; 4(2): 6–9. (in Russian)]
- Griesinger G., Tournaye H., Macklon N., Petraglia F. et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 249–59. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46(suppl.1): S7–16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014
- Colombo D., Ferraboschi P., Prestileo P., Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006; 98(1): 56–62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.07.009
- Rizner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T. et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76(6): 607–15. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
- Stanczyk F.Z., Hapgood J.P., Winer S., Mishell D.R. Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr. Rev.* 2013; 34(2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
- Темпуашвили Н.К., Серов В.Н. Гестагены при беременности высокого риска. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10(2): 31–8. [Tetruashvili N.K., Serov V.N. *Gestagens in high-risk pregnancy.* *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2022; 10(2): 31–8. (in Russian)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-31-38
- Ehrenschild M.L., Bondo B., Weile F. Treatment of threatened abortion with dydrogesterone. *Ugeskr. Laeg.* 1967; 129(50): 1678–1679. [Article in Danish]
- El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009; 65(suppl.1): S43–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.013

22. Omar M.H., Mashita M.K., Lim P.S., Jamil M.A. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97(5): 421–5. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.013
23. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009; 65(suppl.1): S47–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016
24. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Манухина Е.И., Студёная Л.Б. Эффективность Дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности. *Проблемы репродукции.* 2004; 10(6): 63–64. [Gevorkyan M.A., Manukhin I.B., Manukhina E.I., Studenaya L.B. Efficiency of Duphaston in treating threatened miscarriage in early stages of pregnancy. *Problems of Reproduction.* 2004; 10(6): 63–64. (in Russian)]
25. Li F.H. Evaluation of the effectiveness of progesterone in the prevention or treatment of pregnancy diseases. *China Foreign Med. Treat.* 2018; 34: 41–3. [Article in Chinese]
26. Chan D.M.K., Cheung K.W., Ko J.K.Y., Yung S.S.F. et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum. Reprod.* 2021; 36(3): 587–95. DOI: 10.1093/humrep/deaa327
27. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil. Steril.* 2007; 87(3): 613–18. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1506
28. Vincze E., Molnár B.G., Földesi I., Pál A. Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs. *J. Hungarian Gynaecol.* 2006; 69: 281–4.
29. Siew J.Y.S., Allen J.C., Hui C.Y.Y., Ku C.Wai. et al. The randomized controlled trial of micronized progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 228: 319–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
30. Liu Y.Y. A randomized controlled study of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Convalescent Med.* 2016; 25(02): 214–15. [Article in Chinese]
31. Lin B.Z., Guo S.Y., Chen L.F. A randomized controlled study of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *China Pract. Med.* 2015; 10(34): 108–9. [Article in Chinese]
32. Tian Y.H. Clinical effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *J. Qiqihar University of Medicine.* 2015; 36(21): 3194–5. [Article in Chinese]
33. Lin J.F. To explore the clinical efficacy of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *North. Pharmacy.* 2013; 10(02): 25–6. [Article in Chinese]
34. Ru L. Clinical analysis of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *China Health Care Nutr.* 2014; 24(3): 1691–2. [Article in Chinese]
35. Zhang J.Y. Clinical observation on 388 cases of threatened abortion treated with dydrogesterone. *China Pharmacist.* 2014; 17(06): 1006–7. [Article in Chinese]
36. Hu H.Y. Comparison of the efficacy and safety of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Good Health for All.* 2015; 9(19): 121–2. [Article in Chinese]
37. Wu H.Q. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsule in the treatment of threatened abortion. *Prescription Drugs in China.* 2015; 13(07): 77–8. [Article in Chinese]
38. Yan W. Comparison of efficacy between dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Contemporary Med. Forum.* 2008; 16(22): 47–8. [Article in Chinese]
39. Yin J.J. Efficacy analysis of dydrogesterone in the treatment of early threatened abortion. *Med. Forum.* 2018; 22(34): 4813–15. [Article in Chinese]
40. Chen W.L. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Med. Informatics.* 2016; 29(18): 141–2. [Article in Chinese]
41. Qian Y.X. Comparative analysis of the clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Jia You Yun Bao.* 2020; 2(6): 54–5. [Article in Chinese]
42. Lu Y.X. Comparative analysis of the efficacy of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby.* 2020; 1: 110. [Article in Chinese]
43. Chen L.H. Observation on the efficacy and Adverse reactions of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Horizon.* 2020; 5: 112. [Article in Chinese]
44. Huang L. A comparative study of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Shanghai Med. Pharmaceut. J.* 2019; 40(22): 24–5. [Article in Chinese]
45. Chang M.Z. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsule in the treatment of threatened abortion. *J. North. Pharmacy.* 2019; 16(1): 21. [Article in Chinese]
46. Chen J. Analysis of the clinical efficacy of progesterone capsule and dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Guide.* 2017; 38: 27. [Article in Chinese]
47. Li S.P. Study on the value of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Clin. Laboratory J.* 2017; 6(02): 166–7. [Article in Chinese]
48. Liu Y.Y. Clinical value analysis of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Drug Evaluation.* 2016; 13(23): 46–8. [Article in Chinese]
49. Ye Q.C. Comparison of the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Med. Inform.* 2016; 29(11): 212–13. [Article in Chinese]
50. Lou C., Wang C., Zhao Q., Jin F. Effect of dydrogesterone and progesterone on threatened miscarriage due to corpus luteum insufficiency. *Am. J. Transl. Res.* 2021; 13(5): 4544–52.
51. Dong J.F. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *China Modern Med.* 2011; 18(18): 77–8. [Article in Chinese]
52. He T.F. Observation on the curative effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *China Foreign Med. Treat.* 2012; 31(21): 101. [Article in Chinese]
53. Wei Y.L. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Clin. Rational Drug Use.* 2013; 6(16): 38–9. [Article in Chinese]
54. Dai Z.G. Comparison of the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Clin. Rational Drug Use.* 2013; 6(13): 99–100. [Article in Chinese]
55. Li J. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Nat. Med. Front. China.* 2013; 8(23): 69–70. [Article in Chinese]
56. Chen L. Observation on the implementation effect of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Care Today.* 2013; 7: 42. [Article in Chinese]
57. Zeng R.H. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Gannan Medical University.* 2014; 34(02): 280–2. [Article in Chinese]
58. Zhang Z.H. Clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Med. Theory Pract.* 2015; 28(11): 1509–10. [Article in Chinese]
59. Wu Y.F. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *World Health Digest.* 2014; 22: 104–5. [Article in Chinese]
60. Wu H.Q. Observation on the curative effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *Med. Informatics.* 2015; 25: 330–1. [Article in Chinese]
61. Li Y.Q. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Yiyao Qianyan.* 2016; 6(31): 109–10. [Article in Chinese]
62. Yao J. Comparative analysis of clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Modern Drug Application.* 2017; 19: 137–8. [Article in Chinese]
63. Ding H.M. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Psychol. Doctor.* 2017; 23(25): 64–5. [Article in Chinese]
64. Yu Y. Analysis of the application value of dydrogesterone in the treatment of early threatened abortion. *Contemporary Med.* 2017; 28: 31–3. [Article in Chinese]
65. Chen L.Y., Cao H.X. Effect of dydrogesterone tablets in the treatment of threatened abortion and its influence on pregnancy outcome. *Chinese Foreign Med. Res.* 2018; 16(21): 4–7. [Article in Chinese]
66. Xu H.N. A comparative study on the effect of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Shanxi College of Traditional Chinese Medicine.* 2018; 2: 47–8. [Article in Chinese]

67. Chang D. Clinical effect of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Modern Drug Application*. 2020; 14(03): 172–3. [Article in Chinese]
68. Zheng Y.M. Clinical effect of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Guide China Med*. 2019; 17(12): 119–20. [Article in Chinese]
69. Zhang Z.H. An analysis of the efficacy and safety of dydrogesterone tablets in the treatment of threatened abortion. *Health Friend*. 2019; 17: 139. [Article in Chinese]
70. Zhang L., Li Y.X. Clinical efficacy and safety of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby*. 2019; 2: 132. [Article in Chinese]
71. Huang X.J., Jiang C. Clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby*. 2019; 9: 25. [Article in Chinese]
72. Hu Y.J. Comparison of clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Med. Theory Pract*. 2019; 32(17): 2785–6. [Article in Chinese]
73. Du Z. Comparison of the clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Friend*. 2019; 4: 20. [Article in Chinese]
74. Yu G.X. Comparison of the curative effect of dydrogesterone and progesterone in treating threatened abortion. *Chinese Baby*. 2018; 10: 120. [Article in Chinese]
75. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Bahkali K.H. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 8(8): CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub5
76. Wang X.X., Luo Q., Bai W.P. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: difference in drug types. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019; 45(4): 794–802. DOI: 10.1111/jog.13909
77. Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E. et al. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 3616875. DOI: 10.1155/2017/3616875
78. Carp H.J.A. Progesterone and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018; 21(4): 380–4. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166
79. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 11: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
80. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T. Jr et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril*. 2017; 107(2): 430–8. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
81. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020; 127(9): 1055–63. DOI: 10.1111/1471-0528.16261
82. Zhao H., He W., Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2022; 156(3): 383–93. DOI: 10.1002/ijgo.13707
83. Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril*. 2014; 102(5): 1357–63.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
84. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages (PROMISE). *N. Engl. J. Med*. 2015; 373(22): 2141–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927
85. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет*. 2018; 13: 68–72. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Medical Council*. 2018; 13: 68–72. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72

Поступила / Received: 02.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.09.2022

Об авторах / About the authors

Тетруашвили Нана Картлосовна / Tetruashvili, N.K. — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая отделом медицины плода и 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>. E-mail: tetrauly@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна / Shih, E.V. — д. м. н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2397-8414. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>. E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru