

# Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения

Н.И. Тапильская<sup>1,2</sup>, М.С. Некрасов<sup>2</sup>, И.О. Крихели<sup>1</sup>, К.В. Обьедкова<sup>1</sup>, А.М. Гзгзян<sup>1,3</sup>, И.Ю. Коган<sup>1,3</sup>, Р.И. Глушаков<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГВБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона (МП) у беременных с повышенным уровнем тревожности.

**Материалы и методы.** Проведено двухцентровое открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование стрессопротективных эффектов МП, назначаемого в пролонгированном режиме, при беременности, наступившей в результате протокола вспомогательных репродуктивных технологий. На 9-й неделе беременности после окончания поддержки лютеиновой фазы у беременных с повышенным уровнем тревожности в 2 группах МП пролонгирован в течение 12 нед: по 400 мг/сут вагинально (1-я группа, n=35) и перорально (2-я группа, n=33). Третья группа (n=30) являлась группой сравнения и не получала прогестатенов. Всего 1 раз в 4 нед проводилось тестирование по опроснику Спилберга-Ханина (STAI), Монтгомери-Асберг (MADRS), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), анкетирование качества сна по Эпворту.

**Результаты.** Через 56±5 дней получены достоверные различия по индексу личностной тревожности (STAI-тест) между группами, получающими МП, и группой сравнения. По индексу ситуативной тревожности достоверные различия получены через 84±7 дней. Достоверных различий при анкетировании по шкалам HADS, MADRS и опроснику Эпворта не получено.

**Заключение.** Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенным уровнем тревожности приводило к профилактике проявлений нарастания тревоги и депрессии. Стрессопротективные и нейромодулирующие свойства МП могут определять дополнительные показания для его пролонгированного назначения у женщин с повышенным уровнем тревожности и/или соответствующим преморбидным фоном.

**Ключевые слова:** микронизированный прогестерон, стрессопротекция, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии

**Для цитирования:** Тапильская Н.И., Некрасов М.С., Крихели И.О., Обьедкова К.В., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Глушаков Р.И. Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения. Гинекология. 2021; 23 (4): 346–353. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201091

ORIGINAL ARTICLE

## Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after in vitro fertilisation

Natalya I. Tapilskaya<sup>1,2</sup>, Mikhail S. Nekrasov<sup>2</sup>, Inna O. Krikheli<sup>1</sup>, Ksenia V. Ob'edkova<sup>1</sup>, Alexander M. Gzgzian<sup>1,3</sup>, Igor Yu. Kogan<sup>1,3</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>2,4</sup>

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Некрасов Михаил Сергеевич – аспирант каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Крихели Инна Отаровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-5439-1727

Обьедкова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru

<sup>✉</sup>Natalya I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Mikhail S. Nekrasov – Graduate Student, Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Inna O. Krikheli – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-5439-1727

Ksenia V. Ob'edkova – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru

<sup>1</sup>Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To study a stress-protective efficacy of micronized progesterone (MP) in pregnant women with anxiety disorders after in vitro fertilisation (IVF).

**Materials and methods.** We conducted a prospective, comparative open-label randomized trial in two IVF-clinics. A total of 98 pregnant women after IVF with anxiety disorders were recruited at the 9th week of pregnancy. Progesterone supplementation after IVF for luteal phase support was administered out until 9 weeks gestation. Then, after randomization, group 1 (n=35) received 400 mg per day of MP vaginally, group 2 (n=33) received 400 mg of MP orally, group 3 (n=30) was comparative for the other groups. The duration of progesterone treatment was 12 weeks. The Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI), the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Epworth Sleepiness Questionnaires (ESQ) were used to compare maternal mood at 9 weeks (day of randomization) after delivery and at 28±3, 56±5, 84±7 days after randomization.

**Results.** The mean STAI sumscore in MP-groups was significantly lower than in group 3 starting from day 56±5 and continued until the end of the study. There were no significant differences between vaginal and oral administration of progesterone. There were no significant differences between the mean sumscores when questioning on the HADS, MADRS and ESQ.

**Conclusion.** Prolonged use of MP in pregnant women with anxiety disorders led to the prevention of manifestations of an increase in anxiety and depression. The stress-protective and neuromodulating properties of MP can determine additional indications for its prolonged administration in women with anxiety disorders and/or premonitory history.

**Keywords:** micronized progesterone, stress protection, pregnancy, assisted reproductive technologies

**For citation:** Tapilskaya NI, Nekrasov MS, Krikheli IO, Ob'edkova KV, Gzgzyan AM, Kogan IYu, Glushakov RI. Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after in vitro fertilisation. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 346–353. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201091

## Введение

Ежегодно во всем мире происходит 23 млн выкидышей, что составляет 44 выкидыша каждую минуту. Один выкидыш встречается у 10,8% (10,3–11,4%) женщин, 2 выкидыша – у 1,9% (1,8–2,1%) женщин, а 3 или более – только у 0,7% (0,5–0,8%). Общий риск выкидыша на каждую беременность составляет 15,3% (95% доверительный интервал 12,5–18,7%) [1].

Несмотря на то что беременность рассматривается как стрессотолерантное состояние, психосоциальные и стрессогенные обстоятельства являются факторами риска прерывания беременности [2]. Эпидемиологические исследования, выполненные в последнее 30 лет, демонстрируют многократное повышение удельного веса выкидышей у гражданского населения во время активных боевых действий, о чем свидетельствуют данные по течению беременностей во время войны в Персидском заливе, бомбардировки Югославии силами НАТО, Второй ливанской войны [3, 4]. При этом многие исследования демонстрируют положительную корреляцию между повышенной реакцией на стресс и риском прерывания беременности [5].

Следует отметить, что большинство назначаемых психоактивных препаратов, таких как транквилизаторы, анксиолитики или антидепрессанты, не разрешены к применению во время беременности, что затрудняет фармакокоррекцию тревоги и депрессии [6]. Однако к настоящему времени на-

коплены многочисленные данные по нейромодулирующим и стрессопротективным эффектам прогестерона, что делает его пролонгированное назначение возможным средством патогенетической терапии расстройств аффективного (тревожно-депрессивного) спектра у пациентов [7, 8].

**Цель исследования** – изучение стрессопротективных эффектов микронизированного прогестерона (МП) у беременных с повышенным уровнем тревожности.

## Материалы и методы

**Общий дизайн исследования.** Проведено двухцентровое открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование стрессопротективных эффектов МП, назначаемого в пролонгированном режиме, при беременности, наступившей в результате протокола вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Исследование выполнено на неслучайной (когортной) выборке (n=98), позволяющей максимально исключить влияние других факторов. Всего проведено 66 циклов лечения, по одному на каждую пациентку с диагнозом: первичное бесплодие трубно-перитонеального происхождения длительностью 3 года и более. При дообследовании супружеской пары с целью выяснения причины вторичного бесплодия другие причины бесплодия были исключены. Социальные и клинические данные пациенток после рандомизации представлены в табл. 1.

**Гзгзян Александр Мкртчичевич** – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

**Коган Игорь Юрьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-7351-6900

**Глушаков Руслан Иванович** – канд. мед. наук, нач. научно-исследовательского отд. (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; доц. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

**Alexander M. Gzgzyan** – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State University. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

**Igor Yu. Kogan** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State University. E-mail: ikogan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7351-6900

**Ruslan I. Glushakov** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Medical Academy; Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

**Таблица 1. Этапы и процедуры отбора пациентов для участия в исследовании****Table 1. Stages and procedures of selecting patients for enrolment in the study**

Этап исследования	Процедура и метод тестирования	Время выполнения этапа
Экспресс-анкетирование	Анкета из 4 вопросов	Перед вступлением в протокол ВРТ
Скрининговое выявление депрессивных расстройств	HADS, опросник НПН	После переноса эмбрионов в полость матки
Включение в исследование	Подписание информированного согласия	Регистрации сердцебиения плода
Рандомизация	STAI, HADS, MADRS, качество сна по анкете Эпворта	На 9-й неделе беременности

**Критерии включения:**

- 1) женщины в возрасте от 25 до 37 лет включительно;
- 2) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- 3) женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 – N97.0), женское бесплодие трубного происхождения (код по МКБ-10 N97.1) и/или женское бесплодие, связанное с мужскими факторами (код по МКБ-10 N97.4), а также комбинации данных нозологических форм;
- 4) полное обследование супружеской пары и отсутствие противопоказаний и ограничений к базовой программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) согласно руководящим документам Минздрава России;
- 5) 2 и более (не более 5) неудачи имплантации в протоколах ЭКО;
- 6) наличие криоконсервированных эмбрионов хорошего качества;
- 7) способность пациентки к адекватному сотрудничеству (способность понять предоставленную информацию о клиническом исследовании, готовность к соблюдению требований протокола исследования);
- 8) 11 баллов и более по шкале HADS после положительного теста на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ);
- 9) согласие не использовать седативные препараты, разрешенные в период беременности, включая комплексные фитопрепараты.

**Критерии не включения:**

- 1) возраст супруга старше 50 лет;
- 2) заболевания, являющиеся противопоказанием для проведения базовой программы ВРТ;
- 3) 5 и более неудачных попыток ЭКО;
- 4) наличие одного и более искусственного аборта в анамнезе;
- 5) нерегулярный менструальный цикл;
- 6) хронические или острые воспалительные, хронические атрофические и/или онкологические заболевания женских половых органов, в том числе в анамнезе;
- 7) наличие любых инфекций, передаваемых преимущественно половым путем;
- 8) оперативные вмешательства на наружных или внутренних половых органах в течение 24 мес до включения в исследование;
- 9) уровень антимюллерова гормона ниже 1,5 и выше 3,8 нг/мл (по данным локальной лаборатории);
- 10) положительные результаты обследования на серологические маркеры ВИЧ, сифилиса, положительный анализ на гепатиты В и С;
- 11) наличие тяжелой и/или суб- и декомпенсированной соматической патологии;
- 12) сахарный диабет, индекс массы тела (по Кетле) более 29,9 и менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>, патология щитовидной железы, включая субклинический гипо- и гипертиреоз;
- 13) гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента исследуемого препарата;

- 14) участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в предыдущие 6 мес до включения в исследование.

**Критерии исключения:**

- 1) госпитализация в стационар с угрожающим или начавшимся выкидышем;
- 2) возникновение любых заболеваний, в том числе инфекционных, требующих госпитализации в стационар и/или назначения лекарственных средств, которые, по мнению исследователей, могут исказить результаты исследования.

**Проведение протокола ЭКО.** До включения в клиническое исследование все пациентки получали лечение бесплодия путем проведения ЭКО. Всем пациенткам проведен протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, для стимуляции овуляции использовались препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, стартовая доза которых рассчитывалась с учетом возраста пациенток, состояния овариального резерва, уровня фолликулостимулирующего гормона и антимюллерова гормона. В качестве триггера овуляции использовался препарат рекомбинантного ХГЧ подкожно за 36 ч до проведения трансвагинальной пункции. Пункция фолликулов, забор ооцитов, оплодотворение проводились по стандартной методике. Культивирование гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки проводились по стандартной методике. Посттрансферный период проводился с применением МП в терапевтической дозе, при этом отмена поддержки лютеиновой фазы или переход с вагинального на пероральный путь введения проводились рандомизированно на 9-й неделе беременности при отсутствии других показаний для назначения гестагенов.

**Формирование выборки, рандомизация и применение МП** (рис. 1). Для исключения пациентов с очевидными факторами риска, и/или соответствующим преморбидным фоном, и/или индуцируемыми состояниями всем супружеским парам, в которых женщина соответствовала критериям включения и не имела критериев исключения (n=388), перед вступлением в протокол ВРТ до подписания информированного согласия проводили экспресс-анкетирование.

Анкета содержала 4 вопроса:

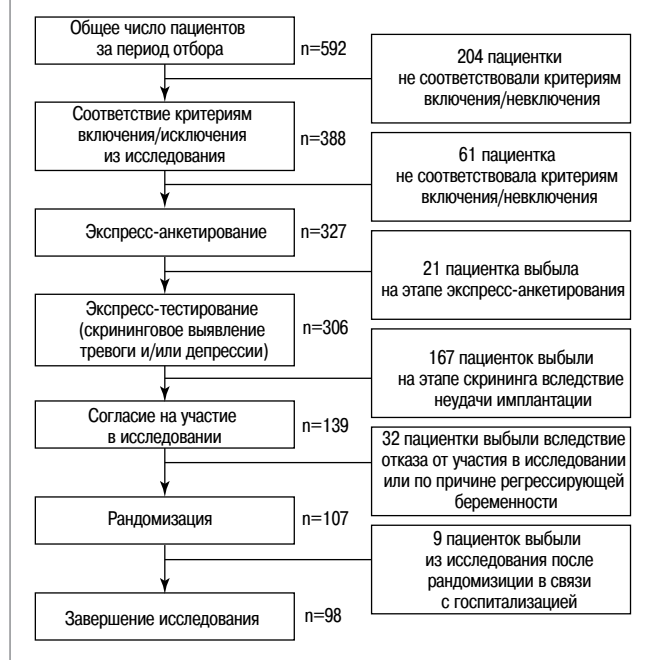
1. Имелись ли у Вас ранее периоды длительного беспокойства и/или тревоги?
2. Обращались ли ранее Вы или Ваши близкие родственники (отец, мать, родные братья или сестры) за медицинской помощью к психиатру?
3. Проживаете ли Вы совместно со своими родственниками (отец, мать) или родственниками мужа?
4. Были ли у Вас черепно-мозговые травмы и/или сотрясение головного мозга в анамнезе?

В случае хотя бы одного положительного ответа на вопрос, содержащийся в анкете, у одного члена (мужчины и/или женщины) супружеская пара исключалась из исследования.

В день переноса эмбрионов для скринингового выявления депрессивных расстройств и/или повышенного уровня тревожности у оставшихся пациенток (n=327) использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

### Рис. 1. Отбор пациенток и формирование выборки для проведения исследования.

Fig. 1. Selection of patients and the formation of the study sample.



и опросник нервно-психического напряжения (НПН) Т.А. Немчина, при этом анкетирование проводилось в течение 7 дней после лабораторно подтвержденного положительного теста на ХГЧ. Пациентки, набравшие 11 баллов и более

по HADS и 51 балл и более по опроснику НПН, что соответствовало выраженной тревоге/депрессии и не менее чем умеренному нервно-психическому напряжению соответственно, продолжали участие в исследовании. Пациентки, набравшие 10 баллов и менее по HADS и/или менее 51 балла по опроснику НПН, исключались из дальнейшего наблюдения.

Включение в исследование проводили после подписания информированного согласия на участие в исследовании после ультразвукового скринингового исследования сердца плода. На 9-й неделе беременности пациентки с прогрессирующей беременностью ( $n=107$ ) рандомизированы на 3 равные группы (табл. 2):

- 1-я группа продолжала получать МП вагинально 400 мг/сут (препарат ДляЖенс® про);
- 2-я группа продолжала получать МП перорально 400 мг/сут (препарат ДляЖенс® про);
- 3-я группа служила группой сравнения и прекращала получать гестагены в любом виде, при этом в случае необходимости назначения прогестагенов в период участия в исследовании беременные исключались из исследования.

Для достижения большей сбалансированности между группами по численности испытуемых применялся вариант блоковой рандомизации: условное число включенных в исследование женщин делилось на 3 относительно равные группы, после чего использовался метод «закрытых конвертов» с указанием номера группы включения в каждом конверте. Выдача МП (препарат ДляЖенс® про в капсулах по 200 мг) на последующий период наблюдения проводили в дни визита пациенток.

**Наблюдение за пациентками в протоколе исследования** сохранялось в течение не менее 12 нед после рандомизации. Медиана общего наблюдения составила 17,8 нед. День рандомизации обозначали как визит 1 (V1), обязательные визиты

Таблица 2. Клиническая и социальная характеристики пациенток исследования

Table 2. Clinical and social characteristics of the study patients

Показатель	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон)	2-я группа (пероральный прогестерон)	3-я группа (сравнения)
Число пациенток после рандомизации, n	36	36	35
Число пациенток, завершивших исследование, n	35	33	30
<i>Возраст пациенток*</i>			
Средний возраст, $M \pm m$ (SD)	31,57±0,58 (3,45)	31,7±0,53 (3,06)	31,6±0,59 (3,21)
Медиана возраста [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	31 [30; 35]	31 [29; 34]	30,5 [29,75; 35]
<i>Образование</i>			
Высшее	19 (54,3%)	20 (60,6%)	18 (60,0%)
Среднее специальное	11 (31,4%)	6 (18,2%)	6 (20,0%)
Среднее	5 (14,3%)	8 (24,2%)	6 (20,0%)
<i>Индекс массы тела, <math>kg/m^2</math></i>			
18,5–20,9	4 (11,4%)	1 (3,0%)	2 (6,7%)
21,0–24,9	10 (28,6%)	17 (51,5%)	15 (50,0%)
25–29,9	21 (60,0%)	15 (45,5%)	13 (43,3%)
<i>Фактор бесплодия</i>			
N97.0	5 (14,3%)	6 (18,2%)	5 (16,7%)
N97.1	16 (45,7%)	12 (36,4%)	14 (46,7%)
N97.4	10 (28,6%)	10 (30,3%)	9 (30,0%)
N97.4+N97.4	4 (11,4%)	5 (15,2%)	2 (6,7%)
<i>Количество неудачных попыток переноса эмбрионов (имплантации)</i>			
2	24 (68,6%)	21 (63,6%)	22 (73,3%)
3	9 (25,7%)	11 (33,3%)	8 (26,7%)
4	2 (5,7%)	1 (3,0%)	–

\*Расчет средних значений проводился на число пациенток, завершивших исследование; M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение.

**Таблица 3. Показатели тревожности и оценка депрессии у беременных на фоне двух режимов приема МП**  
**Table 3. Indicators of anxiety and assessment of depression in pregnant women under two dosage regimens of micronized progesterone**

День тестирования	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон)	2-я группа (пероральный прогестерон)	3-я группа (сравнения)
<b>STAI*</b>			
<i>Личностная тревожность</i>			
Рандомизация	29,6±1,69 29 [21; 38]	29,1±1,11 27 [23,5; 35,5]	27,6±1,10 27,5 [21,75; 34,25]
28±3 день	29,1±1,59 <sup>#</sup> 26 [21; 37]	27,5±1,34 27 [20; 35,5]	32,5±1,25 34,5 [28; 38,25]
56±5 день	29,6±1,55 <sup>#</sup> 29 [22; 38]	26,3±1,41 25 [20; 33,5]	32,7±1,37 34,5 [26,75; 40]
84±7 день	28,8±1,60 28 [20; 37]	24,7±1,28 <sup>#</sup> 23 [20; 31,5]	33,9±1,38 34,5 [28,75; 40]
<i>Ситуативная тревожность</i>			
Рандомизация	20,5±1,33 23 [14; 27]	20,0±1,31 22 [13,5; 26]	20,6±1,11 20,5 [16; 26,25]
28±3 день	19,2±1,26 20 [14; 26]	18,2±1,43 19 [10,5; 26]	23,5±1,29 25 [16; 28,25]
56±5 день	19,3±1,33 20 [13; 26]	17,8±1,40 19 [10,5; 25]	24,4±1,26 25,5 [19,75; 28]
84±7 день	19,6±1,24 21 [14; 26]	18,0±1,34 16 [11; 26]	24,3±1,38 25 [19; 29,25]
<b>HADS</b>			
<i>Шкала тревоги</i>			
Рандомизация	7,6±0,69 <sup>#</sup> 7 [5; 10]	8,1±0,78 7 [5; 10]	7,4±0,47 <sup>#</sup> 7 [5,75; 9]
28±3 день	7,7±0,64 <sup>#</sup> 8 [5; 10]	7,8±0,57 <sup>#</sup> 8 [5,5; 10]	7,5±0,53 7 [5,75; 9]
56±5 день	7,7±0,67 <sup>#</sup> 7 [5; 10]	7,4±0,54 <sup>#</sup> 7 [5; 10]	8,0±0,66 <sup>#</sup> 7,5 [5; 11]
84±7 день	8,1±0,69 7 [5; 11]	7,2±0,57 <sup>#</sup> 7 [4,5; 9,5]	9,6±0,92 <sup>#</sup> 9 [6; 13]
<i>Шкала депрессии</i>			
Рандомизация	5,1±0,42 <sup>#</sup> 6 [3; 7]	5,1±0,48 <sup>#</sup> 5 [3; 7]	5,5±0,42 5,5 [3; 8]
28±3 день	5,2±0,47 <sup>#</sup> 5 [3; 8]	6,0±0,56 <sup>#</sup> 6 [4; 8]	6,3±0,41 <sup>#</sup> 6 [4; 8]
56±5 день	5,3±0,43 <sup>#</sup> 6 [3; 7]	5,9±0,56 <sup>#</sup> 6 [3; 8]	6,4±0,43 <sup>#</sup> 6,5 [4; 8]
84±7 день	5,7±0,51 <sup>#</sup> 6 [3; 8]	5,8±0,50 <sup>#</sup> 6 [3; 8]	7,5±0,71 <sup>#</sup> 6 [4; 10,25]

Здесь и далее в табл. 5: \*признак представлен в виде среднего значения со стандартной ошибкой среднего (верхняя строка) и медианы с границами 25 и 75-го перцентиля (нижняя строка); <sup>#</sup>отличающееся от нормального распределение признака в группе.

проводились 1 раз в 4 нед: 3 визита на 28±3 (V2), 56±5 (V3), 84±7 (V4) день от дня рандомизации.

**Психологическое тестирование.** В день рандомизации (V1) и в дни обязательных визитов (V2–4) проводилось психологическое тестирование. Оценивалась выраженность тревоги по шкале личностной и ситуативной тревожности Спилберга-Ханина (STAI), а также оценивались тревога и депрессия по HADS.

**Таблица 4. Статистический анализ различий по уровню личностной и ситуативной тревожности в исследуемых группах**  
**Table 4. Statistical analysis of differences in the levels of personal and situational anxiety in the study groups**

Номер визита	Сравниваемые группы	$\chi^2$	<i>p</i>	U	<i>p</i>
<i>STAI (личностная тревожность)</i>					
V2	1-я vs 2-я	4,49	0,034	311	0,011
V3	2-я vs 3-я	6,78	0,009	268,5	0,007
V4	1-я vs 3-я	4,43	0,035	336,5	0,0115
	2-я vs 3-я	11,501	0,0007	181	0,0001
<i>STAI (ситуативная тревожность)</i>					
V3	2-я vs 3-я	2,48	0,15	325	0,009
V4	1-я vs 3-я	3,38	0,066	352	0,023
	2-я vs 3-я	2,67	0,102	290,5	0,052
<i>HADS (шкала тревоги)</i>					
V4	1-я vs 3-я	1,799	0,18	423,5	0,182
	2-я vs 3-я	3,465	0,063	354,4	0,053
<i>HADS (шкала депрессии)</i>					
V4	1-я vs 3-я	0,293	0,588	396	0,086
	2-я vs 3-я	0,115	0,735	377	0,102

С целью выявления возможной депрессии во время исследования применялась шкала Монтгомери–Асберг (MADRS). Также изучалось качество сна беременных женщин по анкете Эпворта.

**Статистический анализ результатов исследования** проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. Пороговый уровень статистической значимости принят за 0,05. Описание количественных признаков проводилось в абсолютных (n, N) и относительных (%), частота) показателях. Количественные данные представлены в виде среднего значения со стандартной ошибкой среднего и стандартным отклонением, а также одновременно с медианой признака с границами 25 и 75-го перцентиля. Проверку распределения признака в группах проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение между группами проводили в зависимости от варианта распределения признака в группах.

**Этические правила и нормы.** Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», Действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом.

## Результаты

Результаты проспективного когортного рандомизированного исследования продемонстрированы в табл. 3, 4.

По опроснику Спилберга–Ханина, начиная со 2-го визита (28±3 день) получены достоверные различия между 2-й (пероральный прием препарата) и 3-й группами по индексу личностной тревожности. Начиная с 3-го визита, различия по отношению к группе сравнения были у всех исследуемых групп. По индексу ситуативной тревожности достоверные различия получены на 4-м визите (84±7 день) между 1-й (вагинальный прогестерон) и 3-й (группа сравнения) группами. Достоверных различий при анкетировании по шкалам MADRS и Эпворта не получено (табл. 5).

Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенной реакцией на стресс в виде повышенной тревожности приводило к профилактике нарастания

**Таблица 5. Показатели тестирования беременных на фоне пролонгированного приема прогестагенов**  
**Table 5. Indicators of testing pregnant women against under prolonged intake of progestogens**

День тестирования	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон) 35	2-я группа (пероральный прогестерон) 33	3-я группа (сравнения) 30
<i>MADRS</i>			
Рандомизация	10,8±0,69	10,2±0,59	11,7±0,72
	9 [8; 13]	9 [8,5; 12]	10 [9; 14,25]
28±3 день	10,9±0,7	10,3±0,63	14,43±1,15
	10 [8; 13]	9 [8; 12]	12,5 [9; 19,25]/2 <sup>†</sup>
56±5 день	11,2±0,68	10,4±0,63	14,77±1,07 <sup>#</sup>
	10 [9; 13]	10 [8; 12]	14 [10; 19]/2
84±7 день	11,1±0,69	10,5±0,60	15,47±1,05 <sup>#</sup>
	10 [8; 13]	9 [8; 12]	16 [10; 20]/2
<i>Качество сна по анкете Эпворта</i>			
Рандомизация	16,2±0,38 <sup>#</sup>	16,5±0,36 <sup>#</sup>	16,2±0,35 <sup>#</sup>
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	16 [15; 18]
28±3 день	16,2±0,39 <sup>#</sup>	16,5±0,37 <sup>#</sup>	14,8±0,43 <sup>#</sup>
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	14,5 [13; 17]
56±5 день	16,1±0,43 <sup>#</sup>	16,7±0,36 <sup>#</sup>	14,6±0,53
	16 [14; 18]	16,5 [15; 18,75]	15 [13; 17]
84±7 день	16,1±0,40 <sup>#</sup>	16,6±0,35 <sup>#</sup>	14,6±0,47 <sup>#</sup>
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	15 [12,75; 16,25]

<sup>†</sup>В нижней строке после знака «/» указано число пациенток, набравших 26 баллов и более по MADRS.

тревоги и депрессии, а также нарушения сна, тенденция чего прослеживается по данным тестирования по MADRS и анкете Эпворта соответственно.

## Обсуждение

В нашем исследовании с помощью предварительного анкетирования исключены пациентки с явным преморбидным фоном, но, с другой стороны, у всех субъектов исследования отмечался изначально достаточно высокий уровень тревожности. Сформирована когорта, позволяющая изучить стрессопротективные и анксиолитические свойства пролонгированного режима применения прогестерона у беременных, беременность которых наступила в результате протокола ВРТ, на фоне отмены поддержки лютеиновой фазы в группе сравнения с учетом этических правил и норм.

Из множества имеющихся прогестагенов только натуральный прогестерон можно условно отнести к нейромедиаторам (табл. 6) [9]. Два основных метаболита прогестерона, 3α, 5α-тетрагидропрогестерон (аллопрегнанолон) и 3α,5α-тетрагидродезоксикортикостерон, являются естественными положительными модуляторами синаптических и внесинаптических рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А, что объясняет психофармакологические эффекты прогестерона: антидепрессивный, противосудорожный и анальгезирующий [10]. Нейропротективные эффекты прогестерона и аллопрегнанолона продемонстрированы на различных моделях повреждений центральной нервной системы, включая церебральный ишемический инсульт, эксайтотоксическое повреждение нейронов гиппокампа и травму спинного мозга. Аллопрегнанолон предотвращает активацию нейронов, синтезирующих кортикотропин-рилизинг-гормон, подавляя его высвобождение и

**Таблица 6. Сравнительная характеристика действия прогестерона и синтетических прогестагенов**  
**Table 6. Comparative characteristics of progesterone and synthetic progestogens effects**

Прогестаген	Взаимодействие с рецепторами			Дополнительные эффекты	
	PR	AR	ГАМКР	антиминералокортикоидный	антиандрогенный
Прогестерон	+	-	+	+	+
Медроксипрогестерон	+	±	-	-	-
Дидрогестерон	+	-	-	-	-
Дроспиренон	+	-	-	+	+
Левоноргестрел	+	+	-	-	-

Примечание. PR – рецептор к прогестерону, AR – рецептор к андрогену, ГАМКР – рецептор ГАМК.

предотвращая стрессовые воздействия [11, 12]. Эндогенные уровни прогестерона являются прогностическими факторами благоприятного прогноза и выживаемости пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [13]. Экспериментальные исследования демонстрируют плейотропные положительные эффекты прогестерона в отношении церебропротекторного потенциала при инсульте [14]. Исследование по приему прогестерона в послеродовом периоде продемонстрировало снижение интенсивности депрессивных симптомов после преждевременных родов [15].

В нашем исследовании пациентки, продолжающие принимать МП, сохраняли базовый уровень тревоги и депрессии, в то время как на фоне отмены вагинального приема МП в группе сравнения повышался уровень тревоги. В ранее выполненных многоцентровых исследованиях Тристан-1 [16] и Тристан-2 [17] по лечению прогестероном привычного выкидыша также продемонстрированы стрессопротективные свойства перорального режима приема МП при лечении привычного выкидыша.

Также прогестерон действует как «физиологический» регулятор сна, но не как снотворное, модулируя ГАМКергическую передачу [18]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе продемонстрировано, что интраназальное введение прогестерона оказывает эндокринное стимулирующее действие на сон по сравнению с золпидемом и плацебо [19].

В настоящее время нет четких границ между поддержкой лютеиновой фазы после протоколов ВРТ и пролонгированным назначением прогестерона, что применяется у женщин с факторами риска по невынашиванию в анамнезе [20]. Стрессо- и нейромодулирующие свойства МП могут определять дополнительные показания для его пролонгированного назначения у женщин с повышенным уровнем тревожности и/или соответствующим преморбидным фоном.

## Заключение

Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенным уровнем тревожности приводило к профилактике нарастания уровня тревоги и депрессии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

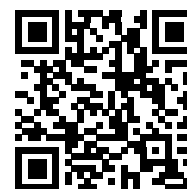
## Литература/References

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, 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

2. Brier N. Understanding and managing the emotional reactions to a miscarriage. *Obstet Gynecol.* 1999;93:151-5. DOI:10.1016/s0029-7844(98)00294-4
3. Abu-Musa AA, Kobeissi L, Hannoun AB, Inhorn MC. Effect of war on fertility: a review of the literature. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(Suppl. 1):43-53. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60189-7
4. Akesson B. Addressing the psychosocial needs of pregnant women affected by war: program approaches and program gaps. *Canada's Journal on Refugees.* 2008;25(1):55-9. DOI:10.25071/1920-7336.21397
5. Wainstock T, Lerner-Geva L, Glasser S, et al. Prenatal stress and risk of spontaneous abortion. *Psychosom Med.* 2013;75:228-35. DOI:10.1097/PSY.0b013e318280f5f3
6. Traylor CS, Johnson J, Kimmel MC, Manuck TA. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and non-pharmacologic approaches for reduction: an expert review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100229. DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100229
7. Kapur J, Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neurosci Lett.* 2021;744:135619. DOI:10.1016/j.neulet.2020.135619
8. Piette PCM. The pharmacodynamics and safety of progesterone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:13-29. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2020.06.002
9. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002;1(2):15-26 [Tapil'skaya NI. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevnashivaniia beremennosti. Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2002;1(2):15-26 (in Russian)].
10. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, et al. Allopregnanolone: an overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol.* 2021;2021:e12996. DOI:10.1111/jne.12996
11. Liu A, Margail I, Zhang S, et al. Progesterone receptors: a key for neuroprotection in experimental stroke. *Endocrinology.* 2012;153(8):3747-57. DOI:10.1210/en.2012-1138
12. Lerouet D, Marchand-Leroux C, Besson VC. Neuropharmacology in traumatic brain injury: from preclinical to clinical neuroprotection? *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(3):524-38. DOI:10.1111/fcp.12656
13. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric.* 2018;21(4):308-14. DOI:10.1080/13697137.2018.1462792
14. Guennoun R, Zhu X, Frechou M, et al. Steroids in stroke with special reference to progesterone. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(4):551-68. DOI:10.1007/s10571-018-0627-0
15. Djakovic E, Rakic S. Depression, anxiety, and stress after preterm delivery: role of previous progesterone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2018;45(2):214-7. DOI:10.12891/ceog3820.2018
16. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования Тристан-1). *Акушерство и гинекология.* 2017;11:44-55 [Saveleva GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, et al. Micronized progesterone therapy of recurrent pregnancy loss (results of multicenter Tristan-1 study). *Akush Ginekol (Mosk).* 2017;11:44-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.11.44-55
17. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования Тристан-2). *Акушерство и гинекология.* 2018;8:111-21 [Saveleva GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, et al. Outcomes of the second half of pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss (results of multicenter study of Tristan-2). *Akush Ginekol (Mosk).* 2018;8:111-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.8.111-121
18. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):E614-23. DOI:10.1210/jc.2010-2558
19. Schüssler P, Klug M, Adamczyk M, et al. Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women – a randomized, double-blind cross over study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;92:81-6. DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.04.001
20. Atik RB, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open.* 2018;2:1-12. DOI:10.1093/hropen/hoy004

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU