

Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, профилактике и лечении ее осложнений

В. Ф. Нагорная

Одесский национальный медицинский университет

Эндокринная гинекология, №5 (13), 2013. Печатается с сокращениями

В механизмах благополучного наступления, течения и завершения беременности основная роль отводится прогестерону. В акушерской практике для поддержания беременности при дефиците прогестерона назначают аналоги прогестерона – прогестины. В Украине для этого применяют прогестерон, микронизированный прогестерон, дидрогестерон. Анализ отдаленных результатов применения гестагенов во время беременности, который выдерживает критерии научно-доказательной медицины, из всех гестагенов проведен только относительно дидрогестерона. Основное показание для применения дидрогестерона в акушерской практике – лечение и профилактика невынашивания беременности.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, прогестерон, дидрогестерон.

В механизмах благополучного наступления, течения и завершения беременности основная роль отводится ряду гормонов, среди которых известны стероидные и прежде всего прогестерон, который является основным протектором беременности.

До 7 нед источником прогестерона является желтое тело яичника. С первых недель беременности содержание гормона превышает его уровень во II фазе менструального цикла. Для обеспечения полноценной овуляции необходимо 10 нг/мл прогестерона, на 5-й день беременности его уровень повышается до 25 нг/мл, а в конце 28-й недели – до 130 нг/мл. К 5–7-й неделе функция желтого тела снижается (первое снижение уровня прогестерона). Плацента к этому времени морфологически и функционально незрелая и не вырабатывает достаточного количества прогестерона, поэтому первые признаки угрозы прерывания появляются чаще всего именно в 5–7 нед. Второе более выраженное снижение уровня прогестерона наблюдается в 8–9 нед, а при недостаточности лютеиновой фазы ранее этого срока. Необходимый для поддержания беременности уровень прогестерона плацента обеспечивает в более поздние сроки (10–12 нед). В эти сроки содержание прогестерона в тканях миометрия в 3 раза выше, чем в плазме крови матери [1].

Наиболее часто беременность прерывается при эндокринных формах невынашивания в сроке с 7–9 до 12 нед. Передача функции продукции прогестерона от яичника к плацентарным структурам (синцитиотрофобласт) и характерные для нее снижения продукции прогестерона называют «лютеоплацентарной сменой (сдвигом)» [2].

Известно, что содержание прогестерона в плазме крови у женщин с физиологической беременностью в 2 раза выше, в тканях матки в 200 раз выше, количество рецепторов прогестерона и эстрадиола в цитозольных и ядерных фракциях значительно выше, чем при невынашивании [3].

Прогестерон в плазме превращается в деоксикортикостерон, дегидропрогестерон и в конечном счете – в альдостерон,

кортизол <—> кортизон и через промежуточные продукты метаболизируется в андростендион — тестостерон — эстрадиол и в случае метаболизма с участием 5 α -редуктазы превращение идет от тестостерона через более агрессивный андрогенный метаболит дегидротестостерон в эстрон. Таким образом, образовавшийся из холестерина прогестерон через промежуточные продукты под влиянием специальных для каждого этапа метаболизма энзимов превращается в стероидные гормоны (эстрогены, андрогены, кортикостероиды) [4].

Плацента продуцирует все белковые гормоны, каждый из которых соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет аналогичные биологические и иммунологические свойства. Гипофизарным гонадотропным гормонам в плаценте соответствуют хорионический гонадотропин (гормон беременности), хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин, плацентарный кортикотропин, гонадотропный рилизинг-гормон, тиреотропный рилизинг-гормон и соматостатин.

Контроль гормонпродуцирующей функции плаценты осуществляет хорионический гонадотропин и многочисленные факторы роста [1, 6]. Таким образом, плацента превращается в самостоятельный гормонпродуцирующий орган. Только в последние годы стало известно, что прогестерон продуцируется также мозгом плода.

Метаболиты прогестерона обуславливают гипертермию, которая во II фазе наблюдается в первые 100 дней беременности, пока функционирует желтое тело. Далее показатель ректальной температуры не может быть маркером прогестероновой насыщенности, возможно потому, что секретируемый плацентой прогестерон быстро подвергается метаболизму и его циркулирующие количества остаются очень небольшими.

Продуцирование прогестерона прогрессивно возрастает и к концу беременности достигает 300 мг/сут, а выделение прегнандиола не превышает 50 мг. Определение прегнандиола в моче отражает с большой точностью как секрецию, так и экскрецию прогестерона, и может служить маркером функционального состояния плаценты [4, 7].

Известные на сегодня **функции эндогенного прогестерона в подготовке организма женщины к беременности и в ее обеспечении** сводятся к следующим механизмам.

1. Прогестерон готовит эндометрий к имплантации, обеспечивая его секреторную трансформацию. Продукция прогестерона начинается в предовуляторный период. Прогестерон усиливает активность протеолитических энзимов, вместе с простагландинами участвует в разрыве стенки фолликула. Вызванный прогестероном пик фолликулостимулирующего гормона способствует выходу ооцита из фолликула путем превращения плазминогена в протеолитический энзим плазмин, обеспечивая достаточное количество рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) для нормального развития лютеиновой фазы [1].

Пик прогестерона в менструальном цикле наблюдается на 8-й день после пика ЛГ, овуляция наступает через 16–24 ч после выброса ЛГ в середине цикла [8, 9]. **Секреция прогестерона носит импульсный характер [9], поэтому определение его содержания в крови для прогноза исхода беременности ненадежно. Кровь может быть взята на пике или минимуме секреции и результаты будут 10-кратно различаться [8].**

Низкие уровни прогестерона могут указывать на нарушение течения беременности также в связи с хромосомными aberrациями и др., могут быть скорее частью механизма, чем причиной невынашивания беременности [10].

Предиктором угрозы прерывания до 12-й недели может быть низкий пульсовой индекс при доплерометрии маточных и спиральных артерий [8, 9].

На 18–19-й день цикла наступает кульминационная точка развития секреторного эндометрия – рецептивность эндометрия. Данный короткий период называют «окном имплантации», обычно это 7-й день после оплодотворения, когда бластоциста имплантируется в подготовленную децидуальную слизистую оболочку.

2. Способствует децидуализации эндометрия. Децидуальные клетки участвуют в механизмах полноценной инвазии трофобласта [14].

3. Влияет на биосинтез релаксина в желтом теле и децидуальной ткани. Релаксин способствует созреванию фолликулов, овуляции, имплантации.

4. Ингибирует активность простагландинов путем угнетения их предшественника – арахидоновой кислоты.

5. Уменьшает плотность и экспрессию рецепторов к окситоцину, предупреждая сокращения миометрия.

6. Регулирует, снижает поступление кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток, тем самым ингибируя прохождение электрического импульса, побуждающего матку к сокращению.

7. Однако основной механизм, способствующий сохранению беременности, открыт совсем недавно и связан с иммунологическими особенностями беременности – прогестерониндуцированным блокирующим фактором (PIBF). Последний вырабатывается в присутствии достаточного количества прогестерона и препятствует отторжению плодного яйца, которое содержит чужеродные для матери отцовские антигены, являясь по сути аллотрансплантатом [14, 15].

Иммунные механизмы, сохраняющие или прерывающие беременность, запускаются на 6–7-й день после зачатия (окно имплантации). Процесс имплантации оберегается PIBF, продукция которого, в свою очередь, контролируется эндогенным прогестероном.

Под влиянием стресса снижается продукция PIBF.

8. Способствует дозозависимой релаксации плацентарных артерий через активацию эндотелиальной NO-синтазы и последующей продукции оксида азота (NO-эндотелий релаксирующего цитокина). Благодаря такому эффекту NO снижает резистентность сосудов, обеспечивает необходимый маточно-плацентарный кровоток. **При дефиците прогестерона снижается продукция NO, спазмируются сосуды системы мать–плацента–плод, нарушается циркуляция крови в них и развивается с ранних сроков гестации первичная плацентарная дисфункция, в результате беременность может прерваться [17].**

Роль метаболитов прогестерона в индукции осложнений беременности

В результате промежуточного обмена прогестерона внутри клеток образуется ряд активных метаболитов, отличающихся своими свойствами от прогестерона, и индуцирующих некоторые осложнения беременности [2]:

– временная резистентность к инсулину, временное изменение концентрации циркулирующей глюкозы;

– проявление глюкокортикоидной активности, стимуляция глюконеогенеза, образование глюкозы из неуглеводных источников и торможение влияния инсулина на материнские ткани (антагонист инсулина). Таким образом, прогестерон во время беременности запускает механизмы формирования гестационного диабета [2];

– релаксация гладкомышечной ткани не только матки, но и желчевыводящих путей, кишечника, гипокинезия желчных ходов ведет к развитию внутрипеченочного холестаза, нарушению пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, возможному поступлению желчи в окружающую ткань с некрозом гепатоцитов [20]. Среди факторов, способствующих возникновению или обострению пиелонефрита во время беременности, наиболее значимое место отводится прогестерону: гипокинезия, стаз, инфицирование. Релаксация, гипокинезия кишечника обуславливает констипационный синдром беременных;

– метаболиты, прогестерон (аллопрегнанолаон и прегнанолаон), являясь агонистами γ -оксимасляной кислоты, связываются с ее рецепторами в структурах мозга, обладают гипнотическим, анксиолитическим эффектом. Благодаря свойствам аллопрегнанолаона вызывать противоположные эффекты (бессонница, агрессия или сонливость) развивается клиническая картина предменструального синдрома [2, 21–23];

– прогестерон обладает слабым минералокортикоидным эффектом, связанным с действием его метаболита 11-дезоксикортикостерона. Уровень последнего в крови повышается за счет прогестерона из плаценты и из некоторых продуктов (21-гидроксипрегнанолаона), поступающих от плода. Являясь предшественником альдостерона, он обеспечивает масстальгию, отеки, снижение диуреза, головную боль перед менструацией, а во время беременности – отечный синдром, гипертензию. Сам по себе прогестерон является агонистом альдостерона, его метаболиты через оксид азота способствуют снижению сосудистого сопротивления, однако некоторые его метаболиты обладают противоположным эффектом.

Следует полагать, что **препараты гестагенов, биоидентичные эндогенному прогестерону, будут обладать теми же свойствами, обусловленными действием его метаболитов.**

Низкое содержание эндогенного прогестерона на ранних сроках гестации приводит к развитию прогестеронзависимых клинических проблем беременности:

– самопроизвольный привычный аборт;

– преждевременные роды;

– привычное невынашивание;

– гипертензия беременных (преэклампсия) [16, 17, 25] – нарушение гестации с нарушением маточно-плацентарного кровотока, способствующее развитию первичной плацентарной дисфункции, с развитием эндотелиальной дисфункции.

Основные причины – механизмы самопроизвольного прерывания беременности:

– недостаточность желтого тела беременности при первичном снижении содержания прогестерона или прогестерона/эстриола на 4–5-й неделе гестации или при вторичном снижении вплоть до 11-й недели;

– регресс гиперстимулированных яичников со снижением прогестерона и эстрадиола вплоть до 11-й недели гестации. Индукция беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий неизбежно сопровождается недостаточностью лютеиновой фазы, связанной с использованием агонистов или антагонистов гонадотропного релизинг-гормона и с аспирацией большого количества гранулезных клеток при получении ооцитов, что нарушает полноценное развитие желтого тела;

– недостаточный лютеоплацентарный сдвиг прогестерона;

– недостаточность трофобластной и плацентарной функции при отстающем повышении уровня прогестерона в период с 11-й по 20-ю неделю гестации [2, 16, 18].

Риск невынашивания значительно повышается при:

- возрасте старше 33 лет;
- низком индексе массы тела (<20);
- низком уровне прогестерона в сыворотке крови (<12 нг/мл); преимущественно в начале аборта.

В акушерской практике для поддержки беременности при дефиците прогестерона применяют аналоги прогестерона – прогестины.

Ранее для поддержки беременности и лечения угрожающего прерывания беременности применяли инъекционный масляный раствор прогестерона, однако его введение не рекомендовалось до 16 нед, потому что, как полагают, он обладает слабым вирилизующим действием на плод [26].

Прогестерон связывается с прогестероновыми, минералокортикоидными и кортикостероидными рецепторами.

Следует помнить, что **все препараты во время беременности следует применять по строгим показаниям. Важным принципом безопасного материнства является разумная рациональная демедикализация беременности.**

Применяемые сегодня в практике гестагены отличаются:

- активностью;
- метаболитами;
- гормональным профилем;
- способностью связываться с разными рецепторами (рецепторами только к прогестерону или еще к эстрогенам, андрогенам);
- биологическими эффектами, клиническими эффектами местного и системного действия;
- отличием эффектов в зависимости от пути введения (инъекционный, пероральный, вагинальный, в форме таблеток, гелей, капсул) и доз.

В Украине в акушерской практике применяют:

- прогестерон – масляный раствор прогестерона 1%, 2,5% для внутримышечных инъекций 1 мл (10 мг);
- микронизированный прогестерон (50, 100 и 200 мг) для вагинального и перорального введения;
- дидрогестерон в таблетках (10 мг) для перорального применения.

Производство прогестинов

Микронизированный прогестерон и дидрогестерон производят из сырья ямса и сои с той лишь разницей, что для получения дидрогестерона сырье после микронизации дополнительно обрабатывают ультрафиолетовыми лучами. По сути, оба эти препарата условно можно было бы назвать натуральными, какими они являются, поскольку их получают в результате экстракции из натурального сырья. Микронизированный прогестерон, формула которого идентична эндогенному прогестерону, называется биоидентичным. Прогестероны для медицинского применения обладают свойствами эндогенного прогестерона, но отличаются используемыми дозами. Дидрогестерон представляет собой ретропро-

гестерон, который повторяет все свойства эндогенного прогестерона, необходимые для поддержания беременности, но лишен нежелательных для беременности эффектов прогестерона (антигонадотропного, антиэстрогенного, глюкокортикоидного, антиминокортикоидного).

Прогестины повторяют свойства эндогенного прогестерона, однако существенно отличаются используемыми дозами.

Группа синтетических прогестинов многочисленная, они отличаются своими биологическими эффектами (таблица).

Как видно из данных таблицы, гормональные эффекты синтетических прогестинов разные, а поэтому, анализируя, их нельзя объединять в одну группу, перенося существующие эффекты одних прогестинов на всю группу, тем более что в акушерстве применяют только прогестерон и дидрогестерон.

Прогестерон, его аналоги и дидрогестерон нашли очень широкое применение в акушерской практике для лечения невынашивания беременности. **Настоящая публикация основана на данных Кокрановских обзоров, исследований, клинических наблюдений ряда зарубежных клиник, результатов исследований авторитетных в этой области специалистов и касается применения дидрогестерона (препарат Дуфастон).**

В Украине препарат впервые зарегистрирован в 1998 г., регулярно был перерегистрирован и рекомендован в акушерской практике для лечения угрожающего аборта и привычного невынашивания, а также для профилактики привычного невынашивания, обусловленного прогестероновой недостаточностью [28]. Дидрогестерон применяют в 106 странах мира, зарегистрирован согласно национальным процедурам и локальным требованиям каждой из стран [29].

В США, Канаде, Германии, Скандинавии всю группу гестагенов, в том числе и дидрогестерон, не применяют для лечения угрожающего аборта.

Дидрогестерон не обладает тератогенным или другим неблагоприятным влиянием на плод при использовании в рекомендуемых терапевтических дозировках. С 1977 по 2008 год около 38 млн женщин принимали дидрогестерон, из них 10 млн – во время беременности. За этот период было сообщено о 28 случаях врожденных пороков развития плода, которые не имели причинно-следственной связи с применением дидрогестерона [29]. Все пациентки принимали комбинированные оральные контрацептивы на фоне наступившей беременности. В контрольной группе, не принимавшей дидрогестерон, врожденные пороки развития плода встречались с той же частотой, что и в группе его приема [28].

На сегодня наиболее тщательный анализ отдаленных результатов применения гестагенов во время беременности, выдерживающий критерии научно-доказательной медицины, из всех гестагенов проведен только относительно дидрогестерона.

Таблица

Биологическая активность прогестерона и синтетических прогестинов (Schindler et al., 2003)

Эффекты прогестинов	Прогестерон	Дидрогестерон	Левоноргестрел	Норэтистерон
Прогестагенный	+	+	+	+
Антигонадотропный	+	-	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+
Эстрогенный	-	-	-	+
Андрогенный	-	-	-	+
Антиандрогенный	-	-	-	-
Глюкокортикоидный	+	-	-	-
Антиминокортикоидный	+	-	-	-

Последний систематический анализ применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности опубликован профессором Говардом Карпом (Израиль) в 2012 г. [8]. Автор проанализировал 21 публикацию о терапии дидрогестероном у 1380 пациенток, из которых 5 публикаций (660 пациенток) носили характер рандомизированных исследований и соответствовали критериям мета-анализа. Оценку безопасности проводили по данным всех 22 исследований. Обзор информации о врожденных пороках, ассоциированных с применением дидрогестерона в период беременности, показал, что нет причинно-следственной связи между приемом препарата в период беременности и пороками развития у детей. Анализ G. Carр – пример очень ответственного анализа «причина–следствие» в эффекте препаратов [30–33].

Если говорить об эффективности, то **применение дидрогестерона снижает вероятность прерывания беременности по сравнению с контролем на 47% и снижает частоту спонтанных аборт на 11%.** У женщин, получавших микронизированный прогестерон вагинально, не отмечалось статистически значимого снижения частоты спонтанных абортов по сравнению с группой плацебо (относительный риск [ОР] 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17–1,3) в то время как пероральный прогестерон был эффективен (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84).

Основным показанием для применения дидрогестерона в акушерской практике является лечение и профилактика невынашивания беременности.

Следует подчеркнуть, что гестагены показаны в случае привычного невынашивания, в основе которого в подавляющем большинстве случаев лежит лютеиновая недостаточность, и не показаны при спонтанном невынашивании (прерывании первой в жизни беременности), причиной которого в подавляющем большинстве случаев являются хромосомные нарушения [8, 34].

Сегодня принята тактика отказа от лечения спонтанного прерывания первой беременности до 10-й недели у женщины, не имеющей недостаточности лютеиновой фазы в анамнезе [1, 32, 33, 35].

Наоборот, при привычном невынашивании применение гестагенов сопровождается существенным снижением частоты самопроизвольных выкидышей (ОШ 3,9; 95% ДИ 0,17–0,91). По данным этого же анализа, положительный эффект прогестагенов не зависел от способа их введения (*per os*, внутримышечно, интравагинально) [32, 34].

Ниже представлена краткая характеристика применяемых в акушерской практике прогестинов.

Масляный раствор прогестерона [36]:

- оказывает прогестагенное действие;
- уменьшает возбудимость и сократимость мышцы матки и маточных труб;
- индуцирует лактацию;
- увеличивает запасы жира, стимулируя протеинлипазу;
- повышает утилизацию глюкозы;
- повышает базальные и стимулированные уровни инсулина;
- способствует накоплению в печени гликогена;
- повышает выработку альдостерона (повышение АД?);
- увеличивает выведение азота с мочой;
- выводится в виде конъюгированного прегнандиола (невозможно при лечении контролировать уровни эндогенного прогестерона) с мочой – 60%, с желчью – 10%;
- доза для внутримышечного, подкожного введения – 10–25 мг (1 мл 1% или 2,5% раствора, 1 раз в день или через день до 20 нед) (по данным Компендиума).

Микронизированный прогестерон [36] обладает свойствами эндогенного прогестерона с некоторым отличием эффектов в зависимости от пути введения.

Микронизированный прогестерон (пероральная форма) [17, 18, 36]:

- показан при угрозе преждевременных родов – 600–1200–1600 мг перорально [36];
- быстро метаболизируется в печени;
- терапевтическая доза в 10–20 раз выше масляного раствора, хотя формула у одного и другого одинаковая;
- доза 600–900 мг и более у женщин во II–III триместре беременности может вызвать значительную метаболическую нагрузку, появление печеночных нарушений холестатического типа, что требует постоянного контроля функции печени [36];
- не исключается тромбоэмболический риск [36];
- снижает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб;
- рекомендуется до 36-й недели беременности;
- основной метаболит – прегнандиол.

Микронизированный прогестерон (интравагинальная форма):

- биодоступность более высокая, чем при пероральном введении;
- индивидуальные колебания в плазме и концентрация более стабильны, чем при пероральном применении;
- согласно локальной инструкции к применению данная форма не показана для профилактики или лечения преждевременных родов [36].

Согласно инструкции к применению микронизированного прогестерона в Украине его интравагинальная форма не может быть использована при кровянистых выделениях, кровотечениях, а также после 12-й недели гестации [34, 8].

17-Оксипрогестерона капронат [17, 18]:

- синтетический гестаген;
- имеет слабый антигонадотропный эффект;
- не оказывает андрогенного действия;
- не участвует в стероидогенезе;
- не связывается с рецепторами эстрогенов, андрогенов;
- не метаболизируется. Это свойство препарата исключает непредсказуемые эффекты. 17-оксипрогестерона капронат не применяется с целью поддержки беременности в Украине;

– противопоказан на ранних сроках беременности [37]. Снижает частоту преждевременных родов у женщин с высоким риском развития преждевременных родов, если назначается после 16-й недели [37];

по данным некоторых авторов, может вызывать аномалии развития половой системы плода, вирилизацию, изолированные случаи транзиторного паркинсонизма у матери, обструкцию артериол сетчатки [37–39].

Дидрогестерон [2, 17, 18, 28, 40, 41, 42]:

- синтетический аналог прогестерона, химическая структура – ретропрогестерон;
- обладает более высокой биодоступностью, чем микронизированный прогестерон;
- терапевтическая доза – в 10–20 раз меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- метаболическая нагрузка значительно меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- высокая селективность (связывается только с прогестероновыми рецепторами);
- рекомендуется до 20-й недели беременности;
- относительно связывание с прогестероновыми рецепторами более высокое (75%), чем у прогестерона (50%).

Дидрогестерон имеет только один метаболит – 20-дигидродидрогестерон, который не обладает андрогенными и эстрогенными эффектами.

Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном. Из всех стероидных рецепторов он взаимодействует