

Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности

Н.А.Татарова, М.С.Айрапетян

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

Резюме

В статье освещены вопросы имплантации, децидуализации эндометрия, механизм самопроизвольного аборта. Оценена необходимость использования гестагенов в лечении и профилактике привычного невынашивания беременности и при угрожающем аборте. Представлен обзор препаратов прогестерона, используемых в рутинной практике акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: имплантация, недостаточность лютеиновой фазы, угрожающий аборт, Праджисан.

Progesterone in implantation and early pregnancy

NA.Tatarova, M.S.Airapetyan

Summary

The article highlights the issues concerning implantation and endometrial decidualization. Mechanism of spontaneous abortion. Assessed is the need for progestogens in the treatment and prevention of recurrent miscarriage and threatened abortion. The article provides an overview of progesterone drugs used in routine practice by obstetricians.

Key words: implantation, luteal phase deficiency, threatened abortion, Prajisan.

Сведения об авторах

Татарова Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: nina-tatarova@yandex.ru

Айрапетян Маргарита Саргисовна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Процесс имплантации начинается через 6–7 дней после оплодотворения и в целом включает три стадии.

Имплантация происходит в недецидуализированную строму эндометрия, которая изменена в месте контакта с бластоцистой. Первая стадия – нестойкая адгезия бластоцисты к поверхности эндометрия. Эпителий матки облегчает бластоцисте проникновение в слизистую, подвергаясь апоптотической гибели. После установления фиксированной позиции эмбриона клетки трофобласта сближаются с клетками эпителия матки до расстояния 20 нм [1]. Это сближение и последующие этапы имплантации происходят под влиянием стероидных гормонов (в большей степени на данном этапе – эстрогенов). Повышение уровня эстрогенов в предимплантационный период индуцирует в трофодерме эмбриона синтез рецепторов и активацию трофэктодермы для имплантации. Отсутствие подъема эстрогенов приводит к задержке имплантации.

Стабильная адгезия – вторая стадия имплантации – характеризуется уже гораздо более плотным физическим контактом между бластоцистой и эпителием стенки матки, при этом эмбриональный полус плодного яйца ориентирован в сторону эндометрия.

На третьей стадии – инвазии – начинается иммунное взаимодействие. Клетки на концах фиксирующих ворсинок трофобласта пролиферируют по направлению к базальному слою эндометрия с формированием клеточных колонн, из которых клетки перемещаются в децидуальную оболочку и обеспечивают деструкцию стенок спиральных артерий, давая начало эндovasкулярным клеткам трофобласта. Иммунная система реагирует на подобную агрессию привлечением собственных клеток – вокруг имплантированной бластоцисты собираются мононуклеары, и именно в данный момент определяющая роль в успешной имплантации принадлежит прогестерону [1, 2].

Важнейшим условием развития децидуальной реакции и имплантации плодного яйца является совместное и синхронное действие прогестерона и эстрогенов [1, 3].

В более ранних исследованиях мы изучали этапы децидуализации эндометрия при физиологической беременности и самопроизвольном аборте [1–3]. Частота имплантации плодного яйца при физиологически протекающей беременности достоверно чаще по задней стенке матки, а при угрозе прерывания беременности и начавшемся выкидыше – по передней стенке матки. Имплантация плодного

яйца по передней стенке матки является неблагоприятным прогностическим критерием для вынашивания беременности.

Состояние децидуализирующегося эндометрия задней стенки матки, с точки зрения подготовленности к имплантации, более благоприятно для дальнейшего формирования полноценного маточно-плацентарного кровообращения.

При образовании базальной пластинки трофобластической трансформации в первую очередь подвергаются крупные спиральные артерии. Диаметр трансформированных спиральных артерий в 2 раза выше при физиологически протекающей беременности, чем при угрозе ее прерывания, что позволяет считать, что объем кровотока при нормальной беременности в 8 раз выше, чем при угрозе прерывания. Неполноценная трофобластическая трансформация спиральных артерий приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и в последующем является причиной острой или хронической маточно-плацентарной недостаточности.

Уменьшение толщины децидуализирующегося эндометрия, среднего количества и диаметра спиральных артерий на стенке имплантации прямо коррелирует со снижением уровня прогестерона в сыворотке крови [1, 4, 5].

Роль прогестерона

При успехе имплантации возникает неустойчивое равновесие – толерантность иммунной системы матери к наполовину чужеродному плоду. Есть предположение, что эта толерантность формируется как результат равновесного взаимодействия множества цитокинов, секретируемых материнскими и плодовыми клетками в области имплантации. Основным регулятором указанного множества как раз и выступает главный гормон беременности – прогестерон. Именно он руководит иммунными процессами физиологической гестации и, как уже было сказано, реакцией децидуализации, контрактильностью (сокращениями) миометрия, состоятельностью шейки матки, а также многообразными иммунными функциями. Если беременность протекает нормально, лимфоциты материнской периферической крови экспрессируют на своей поверхности рецепторы к прогестерону и доля клеток, содержащих такие рецепторы, увеличивается [1–3].

При достаточном количестве прогестерона активированные лимфоциты синтезируют особый белок – проге-

Праджисан

Капсулы 100 мг № 30; 200 мг № 10



- Структурно идентичен натуральному прогестерону – обладает аналогичным действием
- Дифференцированный подход к терапии прогестерон-дефицитных состояний за счет двух путей введения



Радость материнства
мечта становится реальностью



стероиндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). Этот защитный протеин обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа, предотвращает воспалительные и тромбофилические реакции на плодное яйцо. Под влиянием ПИБФ соотношения Th1/Th2-цитокинового профиля изменяется в сторону преобладания Th2-лимфоцитзависимых цитокинов, обеспечивающих противовоспалительный эффект. Действие ПИБФ заключается в перепрограммировании В-лимфоцитов на синтез блокирующих антител, а также в снижении активности натуральных киллеров (NK-клеток).

На ранних этапах гестации клетки трофобласта активно вырабатывают хорионический гонадотропин, который стимулирует выработку прогестерона желтым телом. В конце I триместра, в период так называемого лютео-плацентарного перехода, прогестерон синтезируется в плаценте.

В условиях же недостаточной выработки прогестерона желтым телом появляется риск самопроизвольного прерывания беременности по двум схемам: самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность. Примерно каждая пятая беременность (20%) прерывается самопроизвольно [3, 5].

Дефицит гормона, вероятнее всего, лежит в основе патогенеза прерывания беременности, причин может быть достаточное количество. Это могут быть генетические факторы, наследственные тромбофилии, нейроэндокринные синдромы, воспалительные и экстрагенитальные заболевания, аутоиммунные процессы и т.д.

Для поддержания лютеиновой фазы цикла и ранней беременности в практике врача акушера-гинеколога рекомендовано использование препаратов прогестерона.

Анализ данных

Данные Кохрановских обзоров метаанализов рандомизированных исследований в 2011 г. (с участием 421 женщины), в которых сравнивали использование прогестагенов в лечении угрозы выкидыша с плацебо, свидетельствуют, что использование данного гормона может снизить вероятность спонтанного выкидыша. Два исследования показали, что лечение с помощью прогестагенов не увеличивает возникновения врожденных аномалий у новорожденных и патологий у женщин. Не было достоверной разницы и в заболеваемости матери гипертензией и осложнениями в родах, связанных с кровотечением [6, 7]. Иными словами, терапия угрозы прерывания прогестагенами сокращала частоту самопроизвольных абортотворения по сравнению с контрольной группой без лечения на 47%.

В 2008 г. в Кохрановском обзоре освещали проблему применения прогестагенов для профилактики выкидыша, и данные гормоны при привычном невынашивании также были признаны эффективными [6]. Нет необходимости до-

казывать назначение препаратов прогестерона при угрожающем аборте, для поддержки лютеиновой фазы и ранних сроков беременности у женщин в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий, а также с привычным невынашиванием беременности.

Препараты прогестерона

В настоящее время известны три разновидности препаратов прогестерона и его лекарственных форм для лечения угрозы прерывания беременности.

17-оксипрогестерон для внутримышечного введения обеспечивает оптимальный уровень гормона в крови, однако впечатляющий список побочных явлений (суммированных в отчете Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США 2006 г.), как в месте локальной инъекции, так и системной, может поставить под сомнение целесообразность такой терапии. Впрочем, по мнению профессора Б.Люненфельда, большего опасения заслуживает вспомогательное вещество в составе препарата – касторовое масло. Известно, что оно стимулирует высвобождение простагландинов и тем самым провоцирует сокращения матки.

Микронизированный прогестерон при пероральном приеме разрушается в печени и в профилактике прерывания беременности не рекомендован из-за отсутствия на сегодня данных об эффективности и крайней вариабельности концентрации в плазме крови.

Интравагинальный способ применения натурального прогестерона остается единственно возможным методом введения; препарат оказывает местное воздействие. Эффективность в плане угрозы прерывания и лечения привычного невынашивания доказана. Препарат продемонстрировал свою эффективность при сравнении с плацебо: в группе лечения число выкидышей составило 14,8% по сравнению с 21,5% в группе плацебо. Из проблем стоит назвать сложности с комплаентностью, неудобство при каких-либо влагалищных выделениях (дисбиозах), а также при кровотечениях.

По строению синтезированный прогестаген дидрогестерон отличается от эндогенного только положением одного атома водорода и метильной группы: они зеркально «перевернуты» по сравнению с нативной молекулой, поэтому был даже введен термин «ретропрогестерон». Дидрогестерон сохраняет свою активность при пероральном приеме (все аналоги прогестерона вводили исключительно парентерально). После поступления в кровоток и первого прохождения через печень он образует метаболиты с высокой прогестагенной активностью. Ретропрогестерон оказался метаболически нейтральным – не проявлял эстрогено-, андрогено- и глюкокортикоидоподобного действия, не влиял на углеводный обмен. При этом дидрогестерон демонстрирует высокую селективность к прогестероновым рецепторам и не затраги-

вает овуляцию. Важно, что препараты необходимо подбирать в соответствии с конкретной клинической ситуацией. В Российской Федерации лечение препаратами дидрогестерона рекомендовано до 20 нед беременности и микро-низированным прогестероном – до 26 нед.

Для поддержки лютеиновой фазы и ранней беременности (до 12 нед) в программах вспомогательных репродуктивных технологий целесообразно интравагинальное введение микронизированного прогестерона, например, препарата Праджисан, который отличается не только эффективностью, но и, что немаловажно для системы здравоохранения, финансовой доступностью.

Особенности действия

Гормон желтого тела, связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК, вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную, уменьшает возбудимость и сократимость мышцы матки и маточных труб. В малых дозах увеличивает, а в больших подавляет продукцию гонадотропных гормонов гипофиза и тормозит овуляцию, активизирует рост секреторного отдела ацинусов молочных желез и индуцирует лактацию, способствует развитию нормального эндометрия. Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира: повышает утилизацию глюкозы, увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку альдостерона. В вагинальном геле прогестерон включен в полимерную систему доставки, которая связывается со слизистой оболочкой влагалища и обеспечивает непрерывное высвобождение прогестерона по крайней мере в течение трех дней. После вагинального введения скорость всасывания прогестерона меньше в сравнении с введением внутрь, время достижения максимальной концентрации прогестерона – в среднем через 6 ч. Прогестерон интенсивно связывается с белками плазмы, особенно альбумином (примерно 80%) и кортикостероидсвязываю-

щим глобулином (примерно 17%). Прогестерон подвергается интенсивной биотрансформации в печени. Вагинальный путь введения позволяет избежать выраженной пресистемной элиминации. Выведение препарата осуществляется почками (в виде 3 α , 5 β -прегнандиола). При лечении бесплодия вследствие лютеиновой недостаточности 90 мг прогестерона вводят ежедневно интравагинально начиная со дня подтвержденной овуляции или с 18 по 21-й день цикла в течение 10 дней. Для поддержания лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных репродуктивных технологий: начиная со дня переноса эмбриона гель применяют в дозе 90 мг прогестерона (1 аппликатор) и вводят ежедневно интравагинально. При наступлении беременности применение препарата продолжают в течение 12 нед или в течение 10–12 нед со дня подтверждения беременности.

Литература

1. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности. МИА, 2005.
2. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. Гинекология. 2002; 4.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Наука, 2006.
4. Кахияни Е.И., Татарова Н.А., Михайлов В.М. Вазкуляризация децидуализирующегося эндометрия при физиологической беременности и невынашивании. Материалы научно-практической конференции «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок». Петрозаводск, 2002: 103–4.
5. Михайлов В.М., Татарова Н.А., Линде В.А. Синтез и содержание ДНК в клетках децидуа человека, находящихся на разных этапах дифференцировки, по данным проточной ДНК-цитометрии. Цитология. 1992; 34 (6): 67–73.
6. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.
7. Wababi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Rev* 2011.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. МИА, 2010.

———— * —————