

Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности

Н.А.Осипова

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Проблема невынашивания беременности является актуальной в современном акушерстве. Частота этой патологии в популяции колеблется от 5 до 20%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов достигает 30%. Этиология привычного невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Основные причины потерь беременности: генетические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунологические механизмы и тромбофилии. Наличие токолитического, иммуномодулирующего, нейропротекторного действия делает оправданным применение прогестерона при разных патогенетических вариантах невынашивания беременности. В настоящей статье приведены данные современной литературы по этому вопросу.

Ключевые слова: прогестерон, Ипрожин, невынашивание беременности, преждевременные роды.

Micronized progesterone: several aspects of miscarriage prophylaxis

NA.Osipova

Summary

Progesterone is an essential hormone in the process of reproduction. Progesterone offers an effective intervention when the continuation of pregnancy is at risk from immunological factors, luteinic and neuroendocrine deficiencies, and myometrial hypercontractility. Progesterone has been successfully used as prophylaxis in the prevention of spontaneous miscarriage, with treatment beginning from the first trimester of pregnancy. There is substantial evidence, too, to indicate that women with idiopathic recurrent miscarriage may benefit from the immunomodulatory properties of progesterone in early pregnancy. The use of progesterone has been extensively studied in the prevention of preterm birth in a variety of settings. This paper reviews the evidence for the safety and efficacy of the use of progesterone in each of these indications.

Key words: progesterone, Iprogin, miscarriage, preterm labour.

Сведения об авторе

Осипова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины, ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова. E-mail: naosipova@mail.ru

Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в современном акушерстве. Частота этой патологии в популяции колеблется от 5 до 20%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов достигает 30% [1, 2]. Частота привычного невынашивания беременности в популяции составляет 0,5–2% от числа беременных женщин, риск повторной потери беременности зависит от возраста женщины и количества прервавшихся беременностей [3].

Терминология и классификация

Невынашиванием беременности считается ее прерывание от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). В Российской Федерации этот временной интервал подразделяют на следующие периоды: до 12 нед беременности – ранний выкидыш, с 12 до 22 нед – поздний выкидыш, с 22 до 27 нед – ранние преждевременные роды, с 28 нед – преждевременные роды. По классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют: самопроизвольный выкидыш – потеря беременности в срок до 22 нед, преждевременные роды – в срок с 22 до 37 нед беременности с массой плода от 500 г [1].

Этиология

Этиология привычного невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Основные причины потери беременности: генетические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунологические механизмы и тромбофилии.

В этиологии невынашивания беременности эндокринные нарушения матери составляют от 8 до 20%, а по данным некоторых авторов, – от 30 до 78,2% [4, 5]. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела яичника. Недостаточность лютеи-

новой фазы регистрируется у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле [6, 7]. Возникающее при этом состояние гипопрогестеронемии обуславливает незавершенную гравидационную трансформацию эндометрия [5], т.е. необходимое для нормальной имплантации окно рецептивности эндометрия не совпадает с окном овуляции, что морфологически проявляется недостаточным развитием пиноподий в эндометрии [6].

Микробиологические и морфологические исследования эндометрия выявили наличие хронического эндометрита и персистенции условно-патогенных бактерий у 67,7% женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Персистенция микроорганизмов стимулирует привлечение в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих разные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии, необходимой в предимплантационный период [5].

Многие исследователи приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами на ранних этапах имплантации. При нормально протекающей беременности желтое тело, а позже плацента, вырабатывают достаточное количество прогестерона. В его присутствии активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). В результате иммунологических эффектов ПИБФ увеличивается активность Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) и снижается активность Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), происходит сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов 4, 6 и 10-го типов, продуцируемых Th2, и одновременное уменьшение выработки провоспалительных цитокинов Th1 (интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухоли), что влечет за собой снижение активности естественных киллерных клеток. При угрозе выкидыша или преждевременных родах уровень ПИБФ значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности. При недостатке ПИБФ активность естественных киллерных клеток возрастает примерно в 4 раза [8–11].

Сейчас не вызывает сомнения тот факт, что применение гестагенов при привычной потере беременности патогенетически обосновано и безопасно. Выявить причину невынашивания беременности удастся лишь у 40–50% пациенток, оставшиеся 50–60% случаев мы вынуждены классифицировать как необъяснимые потери [10]. Вместе с тем установлено, что применение прогестерона в I триместре беременности сокращает риск ранних аборт на 62% [12]. Обнаружено достоверное снижение частоты самопроизвольных абортов на фоне терапии прогестагенами по сравнению с группой плацебо или отсутствием лечения. Показаны эффективность прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности и отсутствие данных о возрастании частоты гестационной гипертензии или послеродовых кровотечений как неблагоприятных эффектов для матери, а также повышенной частоты врожденных аномалий у новорожденных [13].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в преодолении бесплодия путем применения вспомогательных репродуктивных технологий, неудачи имплантации и невынашивание беременности у этой группы пациенток остаются значимой проблемой. Применение прогестерона в циклах ЭКО увеличивает вероятность имплантации и снижает частоту потери беременности [14, 15].

Преждевременные роды составляют 5–10% всех родов в мире, и этот показатель имеет тенденцию к росту [1]. Преждевременные роды можно классифицировать в соответствии с гестационным возрастом новорожденных [16]:

- до 28 нед (27 нед 6 дней включительно) – рождаются около 5% недоношенных детей (глубокая недоношенность), масса тела детей до 1000 г – экстремально низкая масса тела, выраженная незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика респираторного дистресс-синдрома эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие;
- 28–30 нед 6 дней – около 15% (тяжелая недоношенность), очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться ускоренного их созревания. Исход родов для плода более благоприятный;
- 31–33 нед 6 дней – около 20% (недоношенность средней степени);
- 34–36 нед 6 дней – 70% (близко к сроку). Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34–37 нед беременности, значительно ниже, чем у родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

Профилактическое назначение прогестерона в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых уже были преждевременные роды) снижает частоту повторных преждевременных родов на 35% (A1). Рекомендуется применять прогестерон в вагинальных суппозиториях 100,0–200,0 мг ежедневно до 36 нед беременности [17], однако следует отметить, что прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности (A1b) [18].

Преждевременные роды являются медицинской и социальной проблемой. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% – неврологических заболеваний, в том числе детского церебрального паралича, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелых хронических заболеваний легких. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных [16]. В этой связи приобретает значение нейропротекторное свойство прогестерона, которое обусловлено способностью [19]:

- проникать через гемато-энцефалический барьер и уменьшать отек мозга;
- снижать перекисное окисление липидов и образование изопростанов;

ИПРОЖИН®

200 мг

НАТУРАЛЬНЫЙ МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

ВРТ*

Эндокринное
бесплодие

Профилактика
невынашивания
беременности



* вспомогательные репродуктивные технологии

ITALFARMACO

Представительство АО «Италфармако»,
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 12.
Тел./факс: +7 (495) 933 14 58 / +7 (495) 626 56 58,
www.italfarmaco.ru

Информация для специалистов здравоохранения

Физиологические эффекты прогестерона [23]		
Эффект	Эндогенный прогестерон	Ипрожин 200
Гестагенный	+	+
Иммуномодулирующий	+	+
Физиологический контроль уровня андрогенов	+	+
Анксиолитический	+	+
Антиальдостероновый	+	+
Токолитический (миорелаксирующий)	+	+



- уменьшать количество проапоптотических и увеличивать количество антиапоптотических ферментов;
- снижать экспрессию провоспалительных генов и их белковых продуктов;
- уменьшать площадь некротического повреждения тканей;
- защищать нейроны дистальнее места повреждения;
- способствовать ремиелинизации.

Нейропротекторное действие прогестерона реализуется как при поступлении его из кровотока, так и при синтезе в структурах мозга посредством связывания с ядерными и плазматическими рецепторами клетке. Кроме того, в тканях мозга происходит конверсия прогестерона в 5α-дигидропрогестерон и затем в аллопрегнанолон, который связывается с рецепторами γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) [20].

Гестагены делятся на синтетические и натуральные (рис. 1). Однако ни один синтетический гестаген не способен генерировать в организме 5α- и 5β-редуцированные метаболиты, необходимые для реализации физиологических эффектов прогестерона (рис. 2):

- частичный антиандрогенный эффект обеспечивается за счет конкуренции прогестерона за фермент 5α-редуктазу и конкурентное взаимодействие 5α-прегнандиона с рецептором дигидротестостерона;
- токолитический эффект обеспечивается за счет конкурентного взаимодействия 5β-прегнандиона с рецепторами окситоцина, 5β-прегнанолон с рецепторами серотонина, ацетилхолина, простагландина E₂;
- анксиолитический эффект реализуется за счет связывания 5α-прегнанолон с ГАМКергическими структурами головного мозга [21].

Прогестерон, в отличие от синтетических аналогов, является субстратом для раннего тестикулярного синтеза те-

стостерона, который начинается с 6–7-й недели беременности и достигает пика к 12–16-й неделе, что необходимо для нормального развития плода мужского пола, в то же время не вызывает гиперандрогению, что необходимо для развития плода женского пола, и не нарушает половую дифференцировку мозга [22].

Ипрожин представляет собой натуральный микронизированный прогестерон (см. рис. 2, таблицу), выпускаемый в виде капсул для перорального и интравагинального применения. При приеме внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечный тракт; T_{max} – 1–3 ч. После приема 200 мг концентрация прогестерона в плазме увеличивается с 0,13 до 4,25 нг/мл через 1 ч и составляет 11,75 нг/мл через 2 ч, 8,37 нг/мл – через 3 ч, 2 нг/мл – через 6 ч, 1,64 нг/мл – через 8 ч. При интравагинальном применении быстро всасывается, высокая концентрация прогестерона в плазме наблюдается через 1 ч, T_{max} – 2–6 ч. При введении 100 мг 2 раза в сутки средняя концентрация – 9,7 нг/мл в течение 24 ч. При введении более 200 мг концентрация прогестерона соответствует I триместру беременности. Связь с белками плазмы – 90%.

В числе противопоказаний к назначению: гиперчувствительность к любому из ингредиентов препарата, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт; порфирия; установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов. Пероральный путь введения – при выраженных нарушениях функции печени. С осторожностью назначают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, бронхиальной астме, эпилепсии, мигрени, депрессии; гиперлипопротеинемии, в период лактации.

Способ применения и дозы интравагинально:

- При донорстве яйцеклеток (на фоне эстрогенной терапии) – по 100 мг/сут на 13 и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 раза в сутки с 15 по 25-й день цикла; с 26-го дня и в случае определения беременности доза возрастает на 100 мг/сут каждую неделю, достигая максимума 600 мг в 3 приема (на протяжении 60 дней).
- Для поддержки лютеиновой фазы во время проведения цикла ЭКО – по 400–600 мг/сут, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина до 12 нед беременности.
- Для поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела, – по 200–300 мг/сут, начиная с 17-го дня цикла в течение 10 дней; в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено. При угрозе или профилактике аборта – 100–200 мг 2 раза в сутки ежедневно до 12 нед беременности. Продолжительность лечения определяется характером и особенностями состояния пациента.

Таким образом, наличие токолитического, иммуномодулирующего, нейропротекторного действия делает оправданным применение Ипрожина при разных патогенетических вариантах невынашивания беременности:

- для поддержки лютеиновой фазы цикла до клинического подтверждения беременности, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, донорство яйцеклеток);
- профилактики и лечения невынашивания беременности, включая привычное невынашивание, как при от-

существовании объективных признаков угрозы прерывания беременности, но высоком риске невынашивания, так и при наличии клинической картины прерывания беременности;

- профилактики и в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов при одноплодной беременности.

Литература

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Регистр центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Отчет за 2004 год. Российская Ассоциация Репродукции Человека (РАРЧ). СПб., 2006.
3. Walch KT, Huber JC. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and descriptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 375–89.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. М., 2005.
5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери – резервы снижения. М.: Литтера, 2008.
6. Nikas G, Reddy N, Winston RML. Implantation correlates highly with the expression of uterine pinopodes in ovum recipients under HRT: a preliminary study. Abstract FR21, IX World Congress in Human Reproduction. Philadelphia, may 29–june 1, 1996.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
8. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006; 37: 777–87.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003.
10. Raghurathya R, Al-Mutawa E, Al-Azemib M et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009; 80 (1–2): 91–9.

11. Hudić I, Fatusić Z. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and Tβ1/Tβ2 cytokine in women with threatened spontaneous abortion. *J Perinat Med* 2009; 37 (4): 338–42.
12. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; 2: CD003511; doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub2. Review.
13. Wababi HA, Fayed AA, Esmaeil SA et al. Progesterone for treating threatened miscarriage (Review) 2011. *The Cochrane Library*, Issue 12.
14. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (6): 581–90.
15. Nardo LG, Sallam HN. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2006; 13 (1): 47–57.
16. Клинический протокол «Преждевременные роды». ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова». М., 2011.
17. Dodd JM, Flendy V, Cincotta MH. Prenatal administration of progesterone for preventing PTB. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Issue 1. Art. №CD004947; doi: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
18. Hassan S, Romero R et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (1): 18–31.
19. Donald G Stein Progesterone in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *ACNR* 2005; 5 (4): 18–9.
20. Cooke PS, Nanjappa MK, Yang Z, Wang KK. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms. *Front Neurosci* 2013; 13 (7): 108–12.
21. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. Учебно-методическое пособие. М., 2008.
22. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение. Практикующий врач. 2004; 3: 5–9.
23. Брюно Де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2003; 3: 27.

Сексуальность женщин, принимающих оральные контрацептивы

А.Л.Унаниян¹, С.Э.Аракелов^{2,3}, Л.С.Полонская², В.Д.Морозова¹, Д.В.Бабури¹, Ю.М.Коссович¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ГБУЗ ГКБ №53, Москва; ³ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме

Женское сексуальное здоровье является залогом профилактики гинекологических заболеваний и определяющим компонентом качества жизни. В гармонии сексуальных отношений важное место занимает выбор метода контрацепции, обеспечивающей отсутствие боязни незапланированной беременности, высокую степень свободы при половых отношениях и формирование интимного комфорта.

Ключевые слова: оральные контрацептивы, хлормадинаона ацетат, Белара, сексуальность, сексуальное здоровье, либидо, качество жизни.

Sexuality of women using oral contraceptives

ALUnanyan, SEArakelov, LSPolonskaya, VDMorozova, DVBaburin, YuMKossovich

Summary

Female sexual health is the guarantee of the gynecological illnesses prophylaxis and a key component defining quality of life. Choice of contraception method providing the absence of any unexpected pregnancy risks and fears, as well as high level of freedom in sex and intimate comfort formation holds an important place in harmonization of sexual relations.

Key words: oral contraceptives, chlormadinone acetate, Belara, sexuality, sexual health, libido, quality of life.

Сведения об авторах

Унаниян Ара Леопидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: 9603526@mail.ru

Аракелов Сергей Эрнестович – канд. мед. наук, гл. врач ГКБ №53 г. Москвы, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО РУДН

Полонская Лусине Суменовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ГКБ №53

Морозова Вера Дмитриевна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бабури Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Коссович Юлия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова