

© М. А. Репина, С. А. Бобров

Кафедра репродуктивного здоровья женщин
СЗМУ им. И. И. Мечникова

ЗНАЧЕНИЕ ПРОГЕСТАГЕНОВ ДЛЯ АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 618.39-08

■ В статье представлены данные о метаболизме прогестерона и влиянии метаболитов на организм беременной женщины. Дана оценка препаратам прогестагенов, используемых для поддержки лютеиновой фазы, профилактики и лечения угрожающего аборта и угрожающих преждевременных родов.

■ **Ключевые слова:** прогестагены, невынашивание беременности.

Роль прогестерона в репродукции, определенная в первой трети двадцатого столетия, отражена в его названии «прогестационный стероидный кетон».

Прогестерон, продуцируемый корой надпочечников, желтым телом яичников и плацентой, обеспечивает не только процесс зачатия, nidации и развития беременности, но и является предшественником всех других стероидных гормонов. В конце прошлого — начале настоящего столетия начаты исследования, определившие влияние прогестерона на иммунный ответ материнского организма, направленный на сохранение беременности [10, 16]. Помимо локальных механизмов иммунной защиты прогестерон обеспечивает общий модулирующий ответ матери через прогестерон — индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), биосинтез которого осуществляют активированные лимфоциты.

Рецепторы к прогестерону содержатся в эндометрии, миометрии, преовуляторных и лютеинизированных гранулезных клетках, желтом теле, молочных железах, эндотелии, тимусе и других тканях. Он оказывает релаксирующее, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру матки, желчевыделительной системы, гладких мышечных клеток сосудистой стенки.

В тканях молочной железы концентрация прогестерона выше, чем в плазме. Синергично с эстрогенами прогестерон стимулирует синтез ДНК, число митозов, рост и развитие железистой ткани молочной железы, одновременно блокируя лактацию во время беременности.

В связи с дополнительным биосинтезом в разных структурах мозга и значимым на них влиянием прогестерон относят к нейростероидам. Он участвует в когнитивной функции, эмоциональных ответах, влияет на температуру тела.

Прогестерон обладает определенным аффинитетом к рецепторам глюкокортикостероидов, андрогенов, минералокортикоидов. Эти особенности проявляются в клиническом течении беременности.

Биосинтез прогестерона плацентарными структурами непрерывно повышается в процессе развития беременности. В результате его концентрация в сыворотке крови к концу беременности возрастает в 4–8 раз.

Такое повышение концентрации прогестерона к концу беременности, очевидно, связано с усилением эндокринной функции зрелых плацентарных структур, но не совсем понятно с точки зрения подготовки организма беременной к развязыванию родовой деятельности. Хорошо известно токолитическое влияние прогестерона на миометрий. Исследованы многие механизмы такого влияния: регуляция поступления кальция в цитоплазму гладких мышечных клеток, ограничение образования в миометрии рецепторов к окситоцину и тем самым блокада воздействия окситоцина на матку. Прогестерон снижает образование и активность простагландинов в миометрии [9].

Показано и обратное, модулирующее действие простагландинов на восприимчивость прогестероновых рецепторов классов А и В к прогестерону, что, очевидно снижает его токолитический эффект в конце беременности [17].

В процессе физиологического течения беременности наблюдается период снижения концентрации прогестерона. Он соответствует срокам 6/7–8/9 неделе и связан с передачей биосинтеза прогестерона от желтого тела к синцитиотрофобласту плаценты. Именно на этот период приходится основная часть случаев самопроизвольного аборта.

Прогестерон, выполняя роль прогормона и являясь биологическим источником для продукции андрогенов, глюкокортикостероидов и альдостерона, одновременно образует много других метаболитов.

Среди метаболитов прогестерона особое внимание привлекают «нейростероид» аллопрегненолон и предшественник альдостерона 11-деоксикортикостерон.

В структурах мозга аллопрегненолон связывается с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (γ -АМК), нейромедиатора, обладающего анксиолитическим эффектом.

Связываясь с рецепторами γ -АМК, аллопрегненолон, может проявлять как седативные качества (сонливость, снижение чувства тревоги), так и прямо противоположный эффект (бессонница, потеря контроля). Влиянием аллопрегненолона, концентрация которого повышается одновременно с продукцией прогестерона, объясняют появление сонливости, психотических реакций при беременности, появление раздражительности, агрессивного поведения в симптомокомплексе предменструального синдрома [6].

Другой метаболит прогестерона, 11-деоксикортикостерон (11-ДОК), обладает минералокортикоидным эффектом. В плаценте также происходит биосинтез 11-ДОК [8]. Это обеспечивает его высокие концентрации в сыворотке крови матери и влияние на объемы биосинтеза альдостерона с реализацией в разную степень развития симптомов, связанных с задержкой натрия и воды в организме.

В лютеиновую фазу менструального цикла концентрация 11-ДОК, как метаболита прогестерона, выше, находится в пределах 90–395 пмоль/л по сравнению с 45–250 пмоль/л в фолликулярную фазу. Минералокортикоидный эффект 11-ДОК способствует появлению жалоб на нагрубание и болезненность молочных желез, снижение диуреза, появление отеков, головной боли, характерных для предменструального синдрома.

При беременности концентрация 11-ДОК повышается со 150–750 пмоль/л в I триместре до 900–3300 пмоль/л в III триместре. Учитывая слабую

минералокортикоидную потенцию 11-ДОК, можно ожидать ее проявления только в случаях предрасположенности к увеличению образования и накопления этого метаболита. Однако очевидно, что такая конституциональная особенность будет повышать риск развития у беременных отечного синдрома, эндотелиальной дисфункции с повышением АД и появлением других симптомов гестоза [20].

Таким образом, эффекты прогестерона и его метаболита 11-ДОК на организм беременной женщины не совпадают: прогестерон, являясь антагонистом альдостерона, способствует повышению экскреции натрия с мочой и снижает сосудистое сопротивление, а 11-ДОК, обладающий минералокортикоидным эффектом, оказывает противоположное действие.

Обладая глюкокортикоидной активностью, прогестерон способствует изменениям углеводного обмена в процессе беременности: усилению глюконеогенеза и развитию определенной резистентности материнских тканей к инсулину. Эти изменения закрывают высокую потребность плодово-плацентарного комплекса в глюкозе, но определяются как «стрессовый тест для β -клеток поджелудочной железы».

Наконец, прогестерон через большие количества своих сульфатных метаболитов, скапливающихся в транспортной системе печени для утилизации в экскретируемой желчи, может явиться индуктором развития внутрипеченочного холестаза во время беременности [12].

Таким образом, прогестерон, являясь главным стероидным гормоном, обеспечивающим развитие и поддержку беременности, в то же время непосредственно и/или через свои метаболиты может инициировать такие осложнения как отечный синдром, гестоз, гестационный диабет, внутрипеченочный холестаз.

Значение прогестерона для сохранения и развития беременности определило его место в профилактике и лечении угрозы аборта. Прямым показанием для лечения прогестероном является недостаточность желтого тела. К этой группе традиционно относят беременность, индуцированную с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку получение ооцитов всегда связано с аспирацией гранулезной ткани и, следовательно, уменьшением объема лютеиновых клеток.

Так как формирование плацентарных структур, достаточных для выполнения адекватной эндокринной функции, заканчивается к 15/17 неделям беременности, дальнейшее лечебное применение аналогов прогестерона представлялось малообоснованным и даже нежелательным в связи с побочными эффектами метаболитов прогестерона. Однако появление работ, свидетельствующих о

способности прогестерона блокировать экспрессию окситоциновых рецепторов и стимуляцию сокращений миометрия простагландинами [13, 21], привело к заключению о целесообразности его применения в случаях угрожающих преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточности.

Использование микронизированного прогестерона в начальной суточной дозе 1600 мг при угрозе преждевременных родов относят к 1983 г. [22]. С целью снижения общей дозы прогестерона и достижения синергичного токолитического эффекта введение прогестерона сочетают с препаратами бета-миметиков [21].

Еще одно показание — истмико-цервикальная недостаточность. Получены обнадеживающие данные при использовании прогестерона в форме геля у беременных при длине шейки матки менее 28 мм. У четверти из них в анамнезе уже были преждевременные роды [23].

Среди большого числа синтетических агонистов прогестерона лишь единичные пригодны для использования в акушерской практике. Сродство к рецепторам других стероидных гормонов, определяя сопутствующие андрогенные, антиандрогенные, глюкокортикоидные и другие свойства, исключает их из применения во время беременности.

Чрезвычайно важным качеством прогестагена является его биологическая потенция и биологическая доступность. Наряду со сродством к рецепторам стероидных гормонов биологическая потенция и биодоступность определяют приемлемость, переносимость и, следовательно, клиническую безопасность прогестагена.

С этих позиций допускают к использованию с целью поддержки беременности масляный раствор прогестерона с его ежедневным внутримышечным введением, микронизированный прогестерон для перорального и/или интравагинального введения, микронизированный прогестерон в виде биоактивного вагинального геля, 17-оксипрогестерон капронат с внутримышечным введением и дидрогестерон (дюфастон) для перорального применения.

Все указанные препараты получают синтетическим путем, преимущественно используя метод деградации растительного стероида диосгенина, разработанный R. Marker'ом в 1940 г., реже — с применением других методов.

Каждый из препаратов имеет свои преимущества и недостатки, своих сторонников и противников как на уровне локальных медицинских коллективов, так и на уровне отдельных стран.

Например, в Российской Федерации достаточно широко продолжают использовать масляный раствор 1 и 2,5% прогестерона, что оправдано

в связи с его высокой эффективностью и сравнительной с другими препаратами дешевизной. С другой стороны, ежедневные внутримышечные инъекции доставляют дискомфорт, представляют риск развития асептических абсцессов.

В России по существу запрещен к применению с целью лечения угрозы невынашивания беременности 17-оксипрогестерон капронат, введенный в практику еще в 1956 г., фактический аналог 17-оксипрогестерона с остатками капроновой кислоты в С-17 позиции. Причины этому — побочные эффекты, связанные с применением препарата и отраженные в обзоре Cochrane, 2006, содержащем заключение о терапевтической «вредности применения 17-оксипрогестерона для профилактики преждевременных родов». Многие другие исследования, посвященные 17-оксипрогестерону, не подтверждают заключение обзора Cochrane, многие страны продолжают его использование с целью профилактики и лечения преждевременных родов, обращая внимание на его эффективность, вполне сравнимую с применением прогестерона [15]. Тем не менее, сомнения относительно целесообразности использования 17-оксипрогестерона капроната в акушерской практике остаются в связи с его нежелательными эффектами: аллергические реакции, нарушения сна, депрессия, головкружения, диспепсические явления и др. [14].

Препараты микронизированного прогестерона — капсулы (100 и 200 мг), вагинальный гель (90 мг в аппликаторе) достаточно давно используются в акушерской практике. Оральное применение микронизированного прогестерона снизилось после 1990-х, когда была показана его недостаточная биодоступность при таком пути введения [11]. Значимое повышение доз препарата для перорального приема с целью получения лечебной концентрации способствует увеличению частоты побочных эффектов, связанных с воздействием его метаболитов на печень, ЦНС, и обменные процессы.

Интравагинальное применение сопровождается сравнительно низкими концентрациями прогестерона и его метаболитов в сыворотке крови, исключает первичный пассаж препарата через печень, по своей эффективности не уступает препаратам для внутримышечного введения. Показана сопоставимая эффективность капсул микронизированного прогестерона и форм препарата в виде геля [7].

К числу препаратов прогестерона, широко используемых для целей сохранения беременности, относится дидрогестерон (Дюфастон). Технология синтеза дидрогестерона на основе молекулы прогестерона разработана в 1950-е [5].

Сохраняя структуру, свойственную прогестерону, дидрогестерон за счет минимальных

изменений в молекуле приобретает уникальные свойства в виде метаболической стабильности, высокой избирательности связывания с прогестероновыми рецепторами и высокой биодоступности при пероральном приеме.

Получены убедительные данные, свидетельствующие, что дидрогестерону свойственна не только самая высокая энергия связывания с прогестероновыми рецепторами, но и самая низкая энергия связывания с рецепторами к другим стероидам [2].

Следовательно, молекула дидрогестерона фактически не обладает сопутствующими андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным, минералокортикоидным свойствами, поскольку не способна к активации указанных рецепторов. Это обстоятельство делает дидрогестерон незаменимым в подготовке к беременности женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, незаменимым для лечения лютеиновой недостаточности.

Большой блок исследований, посвященных дидрогестерону, свидетельствует о его эффективности в реабилитации поврежденного эндометрия, при нарушениях менструального цикла, дисфункциональных маточных кровотечениях других состояниях [4, 19].

Поддержку беременности дидрогестероном проводят более 50 лет. За это время накоплен огромный опыт и оценена его эффективность.

Доказано отсутствие у дидрогестерона мутагенного, тератогенного или карциногенного потенциала, а фармакологический контроль не выявил случаев врожденных пороков развития, связанных с использованием дидрогестерона во время беременности [18].

Согласно заключению Правления Российского общества акушеров-гинекологов от января 2010 г., избирательность действия дидрогестерона исключает нежелательные гормональные эффекты и обеспечивает безопасность в отношении правильного формирования половой системы и полового поведения ребенка, а благодаря уникальной молекулярной структуре он оказывается клинически эффективным в минимальных дозах.

Перспективные исследования, посвященные применению дидрогестерона с целью поддержки беременности, выявили параллельное снижение частоты развития гестоза у получавших его женщин [1, 3].

Есть несколько очевидных причин благоприятного влияния дидрогестерона на течение беременности и снижение частоты такого серьезного осложнения, как гестоз.

Предпосылки для развития гестоза закладываются уже на ранних стадиях плацентации. В их числе нарушенный ответ иммунной системы

материнского организма на беременность, приобретенные и наследственные формы тромбофилии, любые нарушения углеводного обмена, а также влияние таких факторов, как оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, реакции системного воспаления, эндокринные нарушения, в том числе индуцируемые метаболитами прогестерона (аллопрегненолон, 11-ДОК и др.).

В то же время, являясь высокоселективным прогестагеном и не конвертируясь в активные метаболиты, дидрогестерон не влияет на функциональное состояние эндокринной системы, не влияет на гемостатический потенциал:

- 1) полное отсутствие связывания дидрогестерона с глюкокортикоидными рецепторами и, следовательно, полное отсутствие глюкокортикоидного эффекта снижает риск развития дисфункции эндотелия с высокой степенью биосинтеза вазоактивных простаноидов, что характерно для нарушений углеводного обмена;
- 2) отсутствие у дидрогестерона минералокортикоидного эффекта снижает вероятность задержки натрия и развития отека, тогда как 11-ДОК, один из метаболитов прогестерона, проявляет этот минералокортикоидный эффект;
- 3) отсутствие влияния на активацию коагуляционного потенциала снижает риск образования тромбоцитарных агрегатов, микротромбов, риск развития других сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе, которые являются индукторами патофизиологических факторов, лежащих в основе патогенеза гестоза.

Литература

1. Гуменюк Е. Г., Власова Е. А., Кармакова Т. Л. Акушерские и перинатальные исходы у женщин, получавших Дюфастон во время беременности // Гинекология. — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 67–71.
2. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов / Торшин И. Ю., Громова О. А., Сухих Г. Т., Галицкая С. А., Юргель И. С. // Гинекологическая эндокринология. — 2010. — № 11. — С. 9–16.
3. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности / Башмакова Н. В., Мелкозерова О. А., Винокурова Е. А., Пепеляева Н. А. // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 59–61.
4. Шестакова И. Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 55–58.
5. A new class of hormonally active steroids / Reerink E. H., Scholer H. F., Westerhof P. [et al.] // Nature. — 1960. — Vol. 186. — P. 168–169.
6. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome / Monteleone P., Luisi S., Tonetti A. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 142. — P. 269–273.

7. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support / Simunic V., Tomic V., Tomic J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 87. — P. 83–87.
8. Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone/Winkel C. A., Milewich I., Parker C. R. [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 66. — P. 803–812.
9. Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin — induced secretion of prostaglandin F₂alpha / Bogacki M., Silvia W., Rekawiecki R., Kotwika J. // *Biol. Reprod.* — 2002. — Vol. 67. — P. 184–188.
10. *Druckmann R., Druckmann M. A.* Progesterone and the immunology of pregnancy // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 389–396.
11. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure / Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1990. — Vol. 5. — P. 537–543.
12. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis in pregnancy / Meng L. J., Reyes H., Palma J. [et al.] // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 1029–1033.
13. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour/DiRenzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F. [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* — 2011. — Vol. 24. — P. 659–667.
14. *O'Brein J. M.* 17-hydroxyprogesterone caproate, progesterone, preterm birth prevention, and safety: who decides? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204. — P. 16–17.
15. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate / Meis P. J., Klebanoff M., Thom E. [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2379–2385.
16. Progesterone — treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis / Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1985. — Vol. 9. — P. 15–19.
17. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and B expression in human myometrial cells / Madsen G., Zakar T., Ku C. Y. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 1010–1015.
18. *Queisser-Luft A.* Dydrogesterone use during pregnancy; overview of birth defects reported since 1977 // *Early Hum. Dev.* — 2009. — Vol. 85. — P. 375–377.
19. *Schindler A. E.* Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas.* — 2009. — Vol. 65. — P. 3–11.
20. Studies maternal and fetal 11-DOC in normal and toxemic pregnancy / Den K., Tomita M., Miyake Y. [et al.] // *Endocrinol. Jap.* — 1980. — Vol. 27. — P. 703–708.
21. The changing role of progesterone in preterm labour / Di Renzo G. C., Rosati A., Mattei A. [et al.] // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112. — P. 57–60.
22. The role of progesterone in maternal and fetal medicine / Di Renzo G. C., Giardina I., Clerici G. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 28. — P. 925–932.
23. Vaginal progesterone is associated with decrease in risk early preterm labour and improved neonatal outcome in women with a short cervix / De Franco E. A., O'Brein J. M., Adair C. D. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 697–705.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE ROLE OF PROGESTOGENS IN OBSTETRICS PRACTICE

Repina M. A., Bobrov S. A.

■ **Summary:** Objective: in this paper reviews the evidence for safety and efficacy of use of any progestogens in each of these indications. Progestogens may be use for the prevention of preterm labour, but not only for therapy spontaneous abortion.

■ **Key words:** progestogens, preterm labour.

■ Адреса авторов для переписки

Репина Маргарита Александровна — д.м. н., профессор. Кафедра репродуктивного здоровья женщин ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195015, СПб., Кирочная, 41. **E-mail:** rectorat@spbmapo.ru.

Бобров Сергей Александрович — к.м.н., ассистент. Кафедра репродуктивного здоровья женщин ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195015, СПб., Кирочная, 41. **E-mail:** bobrov@doctor.com.

Repina Margarita A. — MD, professor. Department of Reproductive Health of Women. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Ministry of Public Health of Russian Federation. 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41. **E-mail:** rectorat@spbmapo.ru.

Bobrov Sergey A. — PhD, assistant professor. Department of Reproductive Health of Women. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Ministry of Public Health of Russian Federation. 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41. **E-mail:** bobrov@doctor.com.