



¹ Jaroslaw Kalinka,
^{2,3} Julia Szekeres-Bartho

¹ Отдел перинатологии, Отделение гинекологии и акушерства, Медицинский университет Лодзь, Польша;

² Отдел медицинской микробиологии и иммунологии, медицинский институт при университете Пекс, Венгрия;

³ Исследовательская группа иммунологии опухолей и репродукции венгерской академии наук, Венгрия;

ВЛИЯНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОГЕСТЕРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО БЛОКИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМ АБОРТОМ* **

■ В целях оценки действия дидрогестерона на исходы беременности при угрожающем аборте дидрогестерон назначали в течение 10 дней (30–40 мг/день) 27 пациенткам с угрожающим абортом; 16 здоровых беременных из группы контроля не получали лечения. Концентрация прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, а также концентрация ПИБФ в моче измерялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Исходы беременности у пациенток с угрожающим абортом, получавших дидрогестерон, статистически не отличались от исходов в контрольной группе. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в группе контроля повышалась по мере прогрессирования беременности. Этого не наблюдалось у пациенток с угрожающим абортом. После лечения дидрогестероном исходно низкая концентрация ПИБФ у пациенток исследуемой группы значительно возросла ($P = 0,001$) и достигла уровня ПИБФ в группе контроля. Настоящие данные свидетельствуют о том, что дидрогестерон может улучшать исходы беременности у пациенток с угрожающим абортом, посредством увеличения продукции ПИБФ.

■ **Ключевые слова:** дидрогестерон; беременность раннего срока; прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; угрожающий аборт

Введение

Спонтанный аборт является частой проблемой в повседневной практике акушера-гинеколога. Частота невынашивания составляет 15–20% среди всех диагностированных беременностей. В 50–60% случаев прерывание беременности связано с хромосомными нарушениями, инфекциями, аномалиями развития гениталий и эндокринных желез, наличием антифосфолипидных антител, курением или воздействием окружающей среды.

Угрожающий аборт сопровождается маточным кровотечением и/или схваткообразными сокращениями матки, при этом раскрытия шейки матки не происходит. На этой стадии беременность может либо прерваться, либо продолжать прогрессировать.

Значительная часть идиопатических спонтанных абортов может быть связана с иммунологической несовместимостью матери и плода.

Все большее количество данных свидетельствует о том, что прогестерон может играть существенную роль в формировании адекватного иммунного ответа в ранние сроки беременности. [1–4]

В присутствии прогестерона лимфоциты беременной женщины высвобождают протеин, названный прогестерон-индуцированным блокирующим фактором, (ПИБФ) [4], который усиливает иммуномодулирующее [5] и антиабортное [6, 7] действие прогестерона. Иммунологическое распознавание беременности и последующая активация материнской иммунной системы ведут к активации прогестероновых рецепторов плацентарных лимфоцитов и клеток CD8+ [8, 9]. При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют ПИБФ.

Считается, что значительное повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов, (Th)1 [10, 11] может являться причиной репродуктивных потерь. У беременных группы риска по невынашиванию на-

* Оригинальная публикация статьи: American Journal of Reproductive Immunology. — 2005. — Vol. 53.

** © В. Прохорова (перевод на русский язык), НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

блюдается повышенная экспрессия интерлейкина (IL)-12 и низкая экспрессия ПИБФ и IL-10 [12]. Данные, представленные Sacks et al. [13], показали, что циркулирующие моноциты «запрограммированы» синтезировать Т-хелперный цитокин IL-12 при нормальной беременности, а Chaouat [14] предположил, что теория, рассматривающая беременность только как феномен иммунной супрессии, не является абсолютной.

Иммунологическое действие прогестерона, направленное на сохранение беременности, в частности осуществляется посредством контроля продукции цитокинов [7]. ПИБФ изменяет профиль секреции цитокинов активированными лимфоцитами, сдвигая баланс в сторону преобладания Т-супрессоров. [15]

В случаях идиопатического невынашивания беременности одним из наиболее обещающих путей терапевтического воздействия является возмещение недостаточного количества собственного прогестерона дидрогестероном (6-дегидроретропрогестерон) [16]. Дидрогестерон — прогестин, идентичный эндогенному прогестерону по молекулярному строению и фармакологическому действию, активный при пероральном приеме и обладающий высоким сродством к прогестероновым рецепторам.

Тем не менее, существуют значительные разногласия по поводу использования прогестагенов для лечения угрожающего аборта. Вопрос состоит в том, требуется ли назначение прогестерона пациенткам с клинически диагностированным угрожающим абортom, и может ли такое вмешательство помочь успешно сохранить беременность.

Таким образом, целью данного проспективно-го исследования было сравнение концентраций прогестерона (P) и эстрадиола (E₂) в сыворотке крови, а также концентрации ПИБФ в моче у пациенток с угрожающим абортom и у пациенток при нормально протекающей беременности, при этом оценивался эффект терапии дидрогестероном в первой группе и лежащие в основе этого механизмы.

Методы:

Пациенты

Исследование было одобрено этическим комитетом медицинского университета Лодзь, Польша (Решение № RNN/30/02/KE). Каждая пациентка дала письменное согласие на участие.

В исследование в течение года были вовлечены 57 беременных в сроке от 6 до 12 недель. У 36 пациенток были клинические симптомы уг-

рожающего аборта (кровотечение, мажущие кровянистые выделения и схваткообразные сокращения матки). Контрольную группу составила 21 пациентка с нормально протекающей беременностью (ни до исследования, ни на момент его начала у них не наблюдалось клинических симптомов угрожающего аборта). В исследование включались только одноплодные беременности. *Критериями исключения являлись:* хронические заболевания, (например, гипертензия, диабет, заболевания сердца и почек); аномалии развития гениталий; генетические или анатомические дефекты плода; использование других прогестагенов до или во время исследования, а также гиперчувствительность или медицинские противопоказания к дидрогестерону. Пять из 57 женщин, включенных в исследование, не пришли на повторное обследование, либо отказались сдать анализ крови или пройти повторное ультразвуковое исследование. Три женщины использовали другие препараты на основе прогестерона во время исследования и, поэтому, были исключены из исследования. У 6 пациенток не было доступа к медицинским историям новорожденных. Окончательную группу составили 43 беременных: 27 с угрожающим абортom и 16 в группе контроля.

Каждая пациентка заполняла стандартную анкету, включающую данные анамнеза, сведения о демографических и конституциональных факторах, а также факторах окружающей среды, при этом особое внимание уделялось клиническим проявлениям угрожающего аборта (кровотечение, мажущие кровянистые выделения, схваткообразные сокращения матки до и после лечения).

Пациентки с угрожающим абортom получали дидрогестерон (Duphaston, Solvay Pharma) в дозе 30–40 мг в день в течение 10 дней. У всех пациенток проводился забор венозной крови до исследования и спустя 10 дней после его начала. Беременные контрольной группы не получали лечения в период между двумя повторными осмотрами.

Во время первого осмотра всем пациенткам выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование, при этом оценивался гестационный возраст плода (измерение копчико-теменного размера), исключались многоплодие и аномалии развития плода. Контрольное УЗИ выполнялось при повторном осмотре. Все пациентки находились под наблюдением до окончания беременности. Срок и способ родоразрешения, а также вес новорожденного заносились в медицинскую базу данных больницы.

Определение концентрации гормонов

Концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови измерялись методом иммуноферментного анализа (BioChem ImmunoSystems, USA) в обеих группах.

Определение ПИБФ

Анализ мочи собирались у всех пациенток во время первого и второго обследования. Концентрация ПИБФ измерялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), как описывалось ранее [17].

Коротко о методе: во время ночной инкубации при 4 °С, 96-луночные плато для микротитрования покрывались либо анти-человеческим рекомбинантным IgG ПИБФ (100 мкЛ/плато при 2 мкг/мл) в 50 mM карбонатного буфера pH 9,6 (плато 1), либо человеческим рекомбинантным ПИБФ (100 мкЛ при 0,5 мкг/мл) в 0,5 M трис-буфера, pH 6,5 (плато 2). Для построения стандартной кривой рекомбинантный ПИБФ (1000 при 0,1 нг/мл) в логарифмических разведениях 0,5 M фосфатного буфера (pH 7,3–7,4) инкубировался со стандартным количеством меченого биотином IgG анти-рекомбинантного ПИБФ (400 нг) в течение 60 минут при температуре 37 °С. Образцы мочи перед добавлением в плато ТИФА 1 разводились 1:2,5 и 1:5 и инкубировались с 400 нг меченого биотином IgG анти-рекомбинантного ПИБФ в 0,5 M раствора фосфатного буфера (РФБ) в течение 60 мин при температуре 37 °С. При инкубации в течение часа при 37 °С неспецифические места связывания на плато 2 (покрытой человеческим рекомбинантным ПИБФ) блокировались с помощью 200 мкл 0,1% коровьего альбумина сыворотки (КСА), 0,5% раствором желатина в РФБ. После этого

этапа инкубации, 100 мкл стандартного раствора образцов мочи переносилось с плато 1 на плато 2 и инкубировалось в течение 1 часа при 37 °С. После 3-кратного промывания РФБ на плато добавлялось 100 мкл разведенного 1:1000 стрептовидина, конъюгированного пероксидазой хрена (ПХ) (АР Венгрия, Ltd, Будапешт, Венгрия) в 0,1% КСА, добавлялся РФБ, и плато инкубировались в течение 30 мин при температуре 37 °С. Реакция развивалась при добавлении субстрата ортофенилен-диамина (ОФД) и оценивалась при 495 нм.

Статистический анализ

Для сравнения средних значений использовался Т-критерий Стьюдента. Распределение качественных переменных сравнивалось при помощи метода χ^2 -квадрат или точного метода Фишера.

Результаты

На момент начала исследования среди пациенток с угрожающим абортom и беременных контрольной группы не наблюдалось различий по материнскому возрасту и сроку гестации. Средний интервал между первым и вторым обследованием был практически одинаковым: 10,04 дней в группе пациенток с угрожающим абортom и 10,25 дней в группе контроля. Около 25% женщин в обеих группах курили. Пациентки с угрожающим абортom имели более низкий уровень образования (табл. 1).

Влияние дидрогестерона на концентрацию ПИБФ:

Изначально концентрация ПИБФ в моче пациенток с симптомами угрожающего аборта была значительно ниже, чем у женщин с нормально

Таблица 1

Сравнение некоторых параметров у пациенток в группе с угрожающим абортom и в группе контроля

Параметры	Больные с угрожающим абортom (n = 27)	Здоровые контрольной группы (n = 16)	Значение, p
Возраст матери (годы, среднее \pm с. о.)	27,07 \pm 4,20	26,13 \pm 3,50	Не достоверно
Количество родов в прошлом (среднее \pm с. о.)	1,63 \pm 0,84	1,75 \pm 1,29	Не достоверно
Гестационный возраст при первом обследовании (недели; среднее \pm с. о.)	7,94 \pm 2,82	8,79 \pm 2,47	Не достоверно
Гестационный возраст при втором обследовании (недели; среднее \pm с. о.)	9,48 \pm 2,76	10,36 \pm 2,37	Не достоверно
Интервал между первым и вторым обследованием (дни; среднее \pm с. о.)	10,04 \pm 3,60	10,25 \pm 2,46	Не достоверно
Курение	n = 6 (22,2)	n = 4 (25,0)	Не достоверно
Уровень образования [n (%)] включая начальное образование	n = 3 11,1 (%)	n = 0 11,1 (%)	Не достоверно

Таблица 2

Влияние лечения дидрогестероном на концентрацию в моче ПИБФ у женщин с нормально протекающей беременностью и у пациенток с угрожающим абортom

ПИБФ, рг/мл	Обследование 1, среднее \pm с.о.	Обследование 2, среднее \pm с.о.	Значение, Р
Больные с угрожающим абортom (n = 27)	453,3 \pm 496,3	1291,6 \pm 1132,9	0,008
Контрольная группа (n = 16)	1057,9 \pm 930,8	1831,6 \pm 1979,2	0,26
Значение Р	0,001	Не достоверно	

Таблица 3

Влияние лечения дидрогестероном на исход беременности

Параметры	Больные угрожающим абортom (n = 27)	Здоровые контрольной группы	Значение Р
Несостоявшийся выкидыш	3/27	1/16	Не достоверно
Преждевременные роды	2/27	0/16	Не достоверно
Гестационный возраст при родах (недели; среднее \pm с.о.)	39,2 \pm 2,25	39,5 \pm 1,12	Не достоверно
Вес новорожденного при рождении (г; среднее \pm с.о.)	3373,57 \pm 789,64	3436,67 \pm 343,11	Не достоверно

протекающей беременностью. (453,3 пг/мл по сравнению с 1057,94 пг/мл; Р = 0,008). После лечения угрожающего аборта дидрогестероном концентрация ПИБФ значительно возросла (Р = 0,001) до уровня 1291 пг/мл. Эти значения статистически не отличались от соответствующих величин, полученных у пациенток контрольной группы при повторном исследовании (1291 пг/мл по сравнению с 1831 пг/мл) (табл. 2).

Влияние лечения дидрогестероном на исходы беременности:

Исходы беременности в исследуемой и контрольной группах статистически не различались. Продолжительность беременности и масса новорожденных были примерно одинаковыми в обеих группах. Три беременности в группе пациенток с угрожающим абортom прекратили свое развитие, в то время как в контрольной группе был только один случай неразвивающейся беременности. У двух пациенток с угрожающим абортom роды наступили до 37-й недели беременности, в то время как в группе контроля преждевременных родов не было (табл. 3).

Влияние дидрогестерона на уровень половых стероидных гормонов в сыворотке крови.

При первом исследовании концентрации прогестерона и эстрадиола у пациенток исследуемой и контрольной групп не различались. В дальнейшем, при нормально протекающей

беременности, повышались как концентрации прогестерона, так и эстрадиола, что определялось при повторном исследовании образцов сыворотки крови.

Концентрация прогестерона в сыворотке пациенток с угрожающим абортom не возрастала, несмотря на лечение дидрогестероном. В исследуемой группе концентрации прогестерона, измеренные при втором анализе сыворотки крови, были достоверно ниже, чем в группе контроля (табл. 4).

Кроме того, мы сравнили средние уровни прогестерона в сыворотке крови и средние концентрации ПИБФ в моче у пациенток с последующим спонтанным абортom (n = 4) и у пациенток с благополучным исходом беременности. Уровень прогестерона у беременных, у которых впоследствии произошел выкидыш, при первом обследовании был близким к таковому у пациенток с нормально протекающей беременностью (19,15 нг/мл по сравнению с 24,42 нг/мл, Р = 0,3). При повторном обследовании средний уровень сывороточного П был достоверно ниже у пациенток с последующим абортom по сравнению с теми, у кого беременность благополучно прогрессировала (13,22 нг/мл по сравнению с 26,98 нг/мл, Р = 0,01). Средняя концентрация ПИБФ в моче при первом обследовании была ниже у пациенток с последующим абортom по сравне-

Таблица 4

Влияние лечения дидрогестероном на концентрацию прогестерона в сыворотке и концентрацию эстрадиола у женщин с нормальной беременностью и больных угрожающим абортom

	Обследование 1, среднее \pm с. о.	Обследование 2, среднее \pm с. о.	I/II
Прогестерон, (ng/ml) у больных угрожающим абортom (n = 27)	24,26 \pm 11,5	22,13 \pm 10,4	1,12
В контрольной группе (n = 16)	21,95 \pm 9,5	28,18 \pm 9,56	0,91
Значение P	Не достоверно	0,06	
Эстрадиол (pg/ml) у больных угрожающим абортom (n = 27)	603,21 \pm 532,6	1042,11 \pm 907,7	0,87
В контрольной группе (n = 16)	694,5 \pm 627,3	1092,52 \pm 757,1	0,65
Значение P	Не достоверно	Не достоверно	

нию с остальными беременными (326,25 пг/мл по сравнению с 728,18 пг/мл, P = 0,3) и оставалась меньшей и при повторном обследовании (656,25 пг/мл по сравнению с 1616,53 пг/мл, P = 0,2).

Обсуждение

В этом исследовании мы впервые показали, что лечение женщин с клиническими симптомами угрожающего аборта дидрогестероном связано с повышенной продукцией ПИБФ. У беременных с угрожающим абортom, получавших такое лечение, ни длительность беременности, ни средний вес новорожденных не отличались достоверно от аналогичных показателей у пациенток с нормально протекающей беременностью. Частота преждевременных родов была несколько выше в группе пациенток с угрожающим абортom, но это различие между двумя группами не достигло статистической достоверности. По этическим причинам у нас не было возможности включить в исследование контрольную группу пациенток с угрожающим абортom, не получавших терапию. Однако наш опыт показывает, что при лечении угрожающего аборта дротаверином гидрохлоридом, прометазином, и постельным режимом частота спонтанного аборта составляла около 25 %, что косвенно подтверждает положительный эффект лечения дидрогестероном.

Ранее Polgar et al. [17] показали, что концентрация ПИБФ постоянно повышается в течение нормальной беременности, однако этого не происходит при патологической беременности. Пролемонстрированная в данном исследовании индукция ПИБФ у беременных с угрожающим

абортom, получавших дидрогестерон, подтверждает, что терапия этим препаратом может улучшать исходы беременности за счет восстановления нормальной концентрации ПИБФ. Такое же предположение ранее высказал Joachim et al. [18] в эксперименте на мышах.

Терапевтическая значимость использования прогестерона у беременных с угрожающим абортom не была адекватно обоснована. Минимальное количество прогестерона, необходимое для поддержания беременности у мышей, значительно различается в зависимости от срока беременности и частично регулируется эстрадиолом. [19]. Уровни гормонов на ранних сроках беременности могут иметь прогностическое значение по отношению к ее исходам. Уровни эстрадиола, прогестерона и общего тестостерона сыворотки у пациенток с неразвивающейся беременностью или анэмбрионией значительно ниже, чем в норме. Установлено, что уровень прогестерона, превышающий 12,3 нг/мл, является чувствительным и специфичным показателем, определяющим нормальный прогноз течения беременности. Уровень прогестерона может являться надежным тестом для диагностики угрозы невынашивания, при этом заместительная терапия прогестероном может ликвидировать эту угрозу за счет индукции иммунного ответа децидуальных Тсупрессоров. [21]

Недавно появившийся клинический обзор [22], посвященный диагностике и лечению угрозы невынашивания показал, что отсутствие убедительных доказательств эффективности терапии прогестероном при угрожающем абортom связано, в основном, с недостатками дизайна проведенных исследований. Недавно проведенный мета-анализ оценил влияние лечения про-

гестероном на частоту невынашивания в различных клинических ситуациях; однако в нем отсутствует раздельный анализ использования прогестерона при угрозе выкидыша [23]. Более того, вопрос о том, эффективно ли назначение прогестерона женщинам с нормальным уровнем прогестерона все еще остается открытым.

Joachim et al. показали [18], что у животных при стрессе снижается уровень прогестерона и ПИБФ в плазме, уменьшается интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов фетоплацентарного комплекса, параллельно с чем возрастает частота невынашивания. Инъекции дидрогестерона устраняли влияние стресса на частоту выкидышей. Более того, дидрогестерон увеличивал уровень ПИБФ в плазме у мышей при стрессе, но не влиял на уровень прогестерона. Blois et al. [24] сообщили, что восполнение прогестерона дидрогестероном устраняло abortогенное действие стресса за счет снижения синтеза Th1 цитокинов по CD8-зависимому пути.

Уровень прогестерона у человека в первом триместре беременности изменяется в узких пределах. Хотя в этом исследовании уровень прогестерона при первом исследовании больных с угрожающим абортom не был значительно снижен, стресс, связанный с симптомами угрожающего аборта мог быть причиной сниженной концентрации прогестерона к моменту повторного обследования, и таким образом назначение прогестерона могло оказать благоприятное действие. Несмотря на лечение дюфастоном концентрация прогестерона в сыворотке пациенток с угрожающим абортom была значительно ниже во время второго обследования по сравнению с группой контроля. В то же время концентрация ПИБФ возросла на фоне лечения. Этот на первый взгляд парадоксальный факт связан с тем, что дидрогестерон нельзя определить с помощью антипрогестероновых антител, но когда он соединяется с прогестероновым рецептором, он может стимулировать синтез ПИБФ в той же степени, что и естественный прогестерон [25].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что, стимулируя синтез ПИБФ, дидрогестерон может улучшать исходы беременности у беременных с угрожающим абортom.

Благодарности

Это исследование поддержано грантами Венгерского национального исследовательского фонда (ОТКА Т031737), Министерства здравоохранения Венгрии (ЕТТ 347/2000) и академии наук Венгрии.

Литература

1. Stites D.P., Bugbee S., Siiteri P.K. Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation - relevance to immunosuppression in pregnancy. *J Reprod Immunol* 1983; 5:215-228.
2. Piccinni M.P., Giudizi M.G., Biagiotti R., Beloni L., Giannarini L., Sampognaro S., Parronchi P., Manetti R., Annunziato F., Livi C., Romagnani S., Maggi E. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established T cell clones. *J Immunol* 1995; 155:128-133.
3. Choi B.C., Polgar K., Xiao L., Hill J.A. Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl. 1):46-59.
4. Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G., Csernus V., Torok A., Pacsá A.S. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 9:15-19.
5. Szekeres-Bartho J., Aufran B., Debre P., Andreu G., Denver L., Chaouat G. Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989; 122:281-294.
6. Szekeres-Bartho J., Par G., Dombay G.Y., Smart Y.C., Volgyi Z. The anti-abortion effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997; 177:194-199.
7. Szekeres-Bartho J., Par G., Szereday L., Smart C.Y., Achacz I. Progesterone and non-specific immunological mechanisms in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:176-182.
8. Szekeres-Bartho J., Szekeres G.Y., Debre P., Aufran B., Chaouat G. Reactivity of lymphocytes to a progesterone receptor-specific monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1990; 125:273-283.
9. Faust Z., Laskarin G., Rukavina D., Szekeres-Bartho J. Progesterone induced blocking factor inhibits degranulation of NK cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:71-75.
10. Ng S.C., Gilman-Sachs A., Thaker P., Beaman K.D., Beer A.E., Kwak-Kim J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48:77-86.
11. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F., Farhat R., Hassan N., Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2000; 15:2011-2017.
12. Szereday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. Cytokine production in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* №7: 38:418-422.
13. Sacks G.P., Redman C.W., Sargent I.L. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cell. *Clin Exp Immunol* 2003; 131:490-497.
14. Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2003; 131:393-395.
15. Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31:81-95.
16. El-Zibdeh M.Y. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:44.
17. Polgar B., Nagy E., Miko E., Varga P., Szekeres-Bartho J. Urinary Progesterone-Induced Blocking Factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod* 2004; 71:1699-1705.
18. Joachim R., Zenclussen A.C., Polgar B., Douglas A.J., Fest S., Knackstedt M., Klapp B.F., Arck P.C. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003; 68:931-940.

19. Milligan S.R., Finn C.A. Minimal progesterone support required for the maintenance of pregnancy in mice. *Hum Reprod* 1997; 12:602-607.
20. Aksoy S., Celikkanat H., Senoz S., Gokmen P. The prognostic value of serum estradiol, progesterone, testosterone, and free testosterone levels in detecting early abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67:5-8.
21. Arck P. Stress and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33:S40-S42.
22. Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *Br Med J* 2004; 329:152-155.
23. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD003511.
24. Blois S.M., Joachim R., Kandil J., Margni R., Tometten M., Klapp B.F., Arck P.C. Depletion of CD8 + cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004; 172:5893-5899.
25. Raghupathy R., Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent abortion. *Br J Obstet Gynecol* in press.

THE IMPACT OF DYDROGESTERONE
SUPPLEMENTATION ON HORMONAL PROFILE
AND PROGESTERONE-INDUCED BLOCKING FACTOR
CONCENTRATIONS IN WOMEN WITH THREATENED ABORTION

Jaroslav Kalinka,
Julia Szekeres-Bartho

■ **Summary:** problem: The therapeutic value of progestogens in threatened abortion is still under debate. In the presence of sufficient progesterone levels during pregnancy, lymphocytes synthesize a mediator [progesterone-induced blocking factor (PIBF)] that is anti-abortive in mice. The aim of this study was to evaluate the effect of dydrogesterone on pregnancy outcome of threatened aborters.

Method of study: Twenty-seven threatened aborters were treated for 10 days with dydrogesterone (30–40 mg/day). Sixteen healthy pregnant controls received no treatment. Serum progesterone and estradiol concentrations as well as urine PIBF concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Pregnancy outcomes in dydrogesterone-treated threatened aborters did not statistically differ from those in healthy controls. Serum progesterone concentrations in control patients, but not those in threatened aborters increased as pregnancy progressed. Following dydrogesterone treatment, initially low PIBF concentrations of threatened aborters significantly increased ($P = 0,001$) to reach the PIBF level found in healthy controls.

■ **Key words:** dydrogesterone; early pregnancy; progesterone; progesterone-induced blocking factor; threatened abortion