

Дидрогестерон – прогестаген успешной беременности

М.А.Ретина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Представлен обзор данных литературы, посвященных исследованию дидрогестерона как прогестагена, обеспечивающего успешную поддержку беременности раннего срока и снижающего риск развития последующих осложнений беременности (преэклампсия). Дидрогестерон, молекулярная структура которого за небольшими изменениями фактически повторяет структуру прогестерона, обладает более высокой энергией связывания с рецепторами к прогестерону. Дидрогестерон фактически не связывается с андрогеновыми, эстрогеновыми и глюкокортикоидными рецепторами. Это обстоятельство, а также наличие лишь одного нейтрального метаболита определяют его высокую эффективность и безопасность при лечении угрозы выкидыша и необходимости поддержки лютеиновой фазы.

Ключевые слова: беременность, прогестерон, дидрогестерон.

Dydrogesterone as progestogen of ongoing pregnancy

MARepina

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies of the Ministry of Health and social development of the Russian Federation

Summary

A review of publications eliciting the role of a highly selective progestogen – dydrogesterone in maintaining pregnancies at early terms and decreasing the risk of subsequent complications such as pre-eclampsia. Dydrogesterone has a molecular structure very similar, minor variances encountered, to that of natural progesterone, but unlike progesterone it has a very good bioavailability after oral ingestion. Dydrogesterone after rapid absorption and almost complete metabolism produces only one biologically active metabolite. Dydrogesterone demonstrates high affinity to progesterone receptors, and does not interact with estrogenic, androgenic and glucocorticoid receptors. High selectivity to one type of receptors and the only neutral metabolite predetermine dydrogesterone's safety and efficacy in management of threatened miscarriage and maintenance of luteal phase.

Key words: pregnancy, progesterone, dydrogesterone.

Сведения об авторе

Ретина Маргарита Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ. Тел.: (812) 272-21-07

Биологическая роль прогестерона

Прогестерон является не только одним из стероидных гормонов, но и фактически родоначальником их подавляющего большинства. Прогестерон, образуясь из холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через промежуточный продукт прегнандиол, вследствие последовательных энзиматических превращений обеспечивает биосинтез андростендиона, тестостерона, альдостерона и кортизола в коре надпочечников. Таким образом, андрогены (андростендион, тестостерон) и образуемые из них в гонадах и других тканях эстрогены (эстрон, эстрадиол) по существу являются метаболитами прогестерона. Очевидно значение эндогенного прогестерона для репродукции, однако этим функции гормона не ограничиваются.

Рецепторы к прогестерону содержатся не только в эндометрии, миометрии, преовуляторных и лютеинизированных гранулезных клетках, желтом теле, яичках, молочных железах, но и в эндотелии, тимусе, остеобластах, бронхах, легких, поджелудочной железе. Он оказывает релаксирующее, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру матки, желчевыделительную систему, гладкие мышечные клетки сосудистой стенки.

В тканях молочной железы концентрация прогестерона выше, чем в плазме. Оказывая синергичное с эстрогенами действие на ткани молочной железы, он стимулирует синтез ДНК и число митозов, рост и развитие железистой ткани, увеличение числа долек и альвеол, одновременно блокируя лактацию во время беременности.

Прогестерон относят к группе гормонов – нейростероидов – в связи с его значимым влиянием на мозговые структуры (гипоталамус, гипофиз, другие отделы), а также биосинтезом в разных областях мозга. Он оказывает влияние на когнитивную функцию, память, эмоции, сексуальное поведение, температуру тела. Прогестерон защищает от потери костной массы, снижает отрицательное влияние кортикоидов на костную ткань.

Необходимо принять во внимание, что прогестерон способен взаимодействовать не только с собственными рецептора-

ми, но и с рецепторами других стероидных гормонов: глюкокортикоидов, андрогенов, минералокортикоидов [1].

Беременность

Однако приоритетной для прогестерона остается функция поддержки беременности: влияние на секреторное превращение эндометрия, содействие процессу освобождения ооцитов и имплантации. Эти функции прогестерона проявляются через многие его эффекты. Один из них – влияние на биосинтез релаксина в желтом теле и децидуальной ткани. Релаксин, как известно, является активным участником процессов созревания фолликулов, овуляции и имплантации, обеспечивая индукцию и сохранение беременности.

В последние десятилетия фактически был получен ответ на главную загадку беременности – ее приемлемость материнским организмом. Являясь аллотрансплантатом для матери, плодное яйцо, содержащее отцовские антигены, подвергается реакциям отторжения.

Главные участники реакций иммунологического отторжения эмбриона:

- эмбриотоксические (симметричные) антитела, то есть антиген-специфические иммуноглобулины, функция которых заключается в удалении чужеродных тканей. Структура иммуноглобулинов включает симметричные участки (цепи), обладающие способностью фиксации антигена, фагоцитозом, цитотоксичностью;
- субпопуляция клеток натуральных киллеров (Natural Killer cell), функция которых – распознавание и уничтожение чужеродных клеток. Активируясь, они превращаются в агрессивные лимфокинактивированные клетки;
- преобладающее влияние одной из двух субпопуляций клеточного иммунитета, а именно – Th₁-лимфоцитов, то есть посредников развития воспалительных и цитотоксических реакций. Субпопуляция Th₁-лимфоцитов продуцирует «провоспалительные» цитокины (фактор некроза опухоли α – ФНО- α ; интерлейкинов – ИЛ-2, ИЛ-12; интерферона – ИФН- γ и др.). Действие указанных цитокинов способствует разрушению клеток плодного яйца.

Значение прогестерон-индуцированного блокирующего фактора

Эндогенный прогестерон меняет ответ иммунной системы матери через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). При открытии этот продукт иммунной системы был назван «прогестерон-зависимый ингибитор цитотоксичности и синтеза простагландинов» [2].

В настоящее время известно, что ПИБФ представляет собой белок массой 34 кДа и является главным медиатором в прогестерон-зависимом ответе на беременность:

- влияя на функцию В-клеток, способствует увеличению продукции асимметричных антител. Асимметричные антитела продуцирует тот же клеточный клон, но вследствие определенных биохимических реакций антитела теряют способность к активации своих эффекторных функций (цитотоксичность, фиксация комплекса и др.) в отношении антигенов плодного яйца [3];
- блокирует активацию и цитотоксическое действие натуральных киллеров в децидуальной ткани [4];
- влияет на продукцию субпопуляций лимфоцитов, способствуя увеличению пула Th₂-клеток. Цитокины, продуцируемые Th₂-лимфоцитами (IL-4, IL-6, IL-10 и др.), блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект субпопуляции Th₁-лимфоцитов. Показано, что Th₂-цитокиновый ответ иммунной системы материнского организма – это ответ успешной беременности, тогда как Th₁-ответ характерен для случаев самопроизвольного и привычного аборта [5, 6].

Эндогенный прогестерон оказывает токолитическое влияние на миометрий, регулируя поступление кальция в цитоплазму гладких мышечных клеток, ограничивает образование в миометрии рецепторов к окситоцину, тем самым блокируя его влияние на матку, снижает образование и активность простагландинов. Влияние прогестерона на структуры шейки матки обеспечивает ее «запирательную» функцию, ее состоятельность в защите беременности, способствует изменению качества шеечной слизи, ограничивает поступление спермы в полость матки.

Созревающая плацента, использующая для биосинтеза ЛПНП матери, становится главным источником прогестерона во время беременности. Значительная часть прогестерона поступает в материнский кровоток, небольшие количества – плоду (источник для биосинтеза стероидов корой надпочечников плода). Плацентарный биосинтез прогестерона достигает 250–300 и более мг/сут.

В процессе развития беременности наблюдается период физиологического снижения концентрации прогестерона в сыворотке крови, который совпадает с передачей биосинтеза гормона от желтого тела к плацентарным структурам (синцитиотрофобласт). Этот период (6–9 нед беременности) называют «лютеоплацентарной сменой» и на него приходится основная часть случаев самопроизвольного аборта, что еще раз подтверждает значение прогестерона для успешного развития беременности. Концентрация прогестерона неуклонно повышается во время беременности и составляет 80–140 нмоль/л в I триместре, 1900–8200 и 6500–23 000 нмоль/л – соответственно во II и III триместрах.

Метаболиты прогестерона

Среди метаболитов прогестерона, концентрация которых значительно повышается в лютеиновую фазу менструального цикла, в последнее время особое внимание привлекли «нейростероиды» – аллопрегненолон и прегненолон.

Указанные метаболиты являются агонистами γ -аминомасляной кислоты (γ -АМК) и связываются с ее рецепторами в структурах мозга. Хорошо известен седативный эффект γ -АМК, в связи с чем ее относят к нейромедиаторам, обладающим гипнотическими и анксиолитическими функциями.

Аллопрегненолон, связываясь с рецепторами γ -АМК, может проявлять как седативные качества (сонливость, снижение чувства тревоги), так и прямо противоположный эффект (бессонница, раздражительность, агрессия, потеря контроля). Именно влиянием аллопрегненолона объ-

ясняют в настоящее время появление указанных симптомов в клиническом симптомокомплексе предменструального синдрома [7].

Доказательством роли аллопрегненолона в развитии психосоматических проявлений предменструального синдрома является развитие синдрома только в овуляторных циклах и его лечение с использованием средств, подавляющих овуляцию – гормональной контрацепции, агонистов гонадотропного рилизинг-гормона [8]. У женщин, находящихся на циклической заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с интравагинальным введением микро-низированного прогестерона, в период его введения также отмечено развитие дисфорического синдрома [9, 10].

Другой метаболит прогестерона, 11-дезоксикортикостерон (ДОК), являясь предшественником альдостерона, обладает слабым минералокортикоидным эффектом. Он может оказывать влияние на ткани, которые содержат рецепторы к минералокортикоидам. Возможны вариации индивидуальных колебаний образования и, следовательно, концентрации 11-ДОК в крови и тканях.

Учитывая слабую минералокортикоидную потенцию 11-ДОК, можно полагать, что она проявляется только в случаях конституциональной предрасположенности к увеличению образования и накопления этого метаболита прогестерона.

Во время беременности из продуктов, поступающих от плода (21-гидроксипрегненолон), в плаценте происходит самостоятельный биосинтез 11-ДОК. Это обеспечивает его дополнительное поступление в материнский кровоток и, следовательно, высокие концентрации в сыворотке крови матери. Так как 11-ДОК является предшественником альдостерона, дополнительный источник его продукции может влиять на объемы биосинтеза альдостерона, реализуясь в разную степень развития симптомов, связанных с задержкой натрия и воды в организме (отеки, повышение артериального давления – АД и др.).

Концентрация 11-ДОК вне беременности составляет около 100 пг/мл, выше – во 2-ю фазу овуляторного менструального цикла, что способствует развитию таких симптомов предменструального синдрома, как нагрубание и болезненность молочных желез (масталгия), снижение диуреза, появление отеков, головной боли.

В III триместре беременности концентрация 11-ДОК достигает 1500 пг/мл. Влияние минералокортикоидного эффекта 11-ДОК и альдостерона в этот период прослеживается в связи с развитием отечного синдрома, эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся повышением АД и появлением других признаков гестоза.

Таким образом, прогестерон, являясь антагонистом альдостерона, способствует повышению экскреции натрия с мочой, снижает сосудистое сопротивление, однако его метаболиты (11-ДОК), обладающие минералокортикоидным эффектом, оказывают противоположное действие.

Прогестерон и осложнения беременности

Беременность является испытанием для многих органов и систем, в том числе и для β -клеток поджелудочной железы. Некоторые авторы рассматривают беременность как физиологический стрессовый тест для β -клеток. Большие потребности в глюкозе у фетоплацентарного комплекса могут быть обеспечены развитием состояния временной резистентности материнских тканей к инсулину. В результате снижается потребление глюкозы тканями беременной женщины с ее освобождением для нужд плода. Поэтому физиологическая беременность сопровождается снижением концентрации циркулирующей глюкозы с ее кратковременным повышением после пищевой нагрузки. Основная роль в снижении толерантности материнских тканей к глюкозе также принадлежит прогестерону. Прогестерон, обладая глюкокортикоидной активностью, стимулирует глюконеогенез (образование глюкозы из неуглеводных источников) и тормозит влияние инсулина на материнские ткани (антагонист инсулина). Данный механизм может служить пусковым в формировании такого осложнения беременности, как гестационный диабет.

Одним из осложнений беременности является внутрипеченочный холестаз или состояние нарушения пассажа желчи (результат секреторной функции печени) в двенадцатиперстную кишку. Закупорка желчевыводящих канальцев и протоков ведет к поступлению желчи в окружающую ткань с развитием некроза гепатоцитов. Индукторами патологии могут быть механические, генетические факторы, воздействие некоторых медикаментов и в первую очередь – прогестерона.

Таким образом, прогестерон, являясь главным стероидным гормоном, обеспечивающим развитие и поддержку беременности, в то же время непосредственно через свои метаболиты инициирует и некоторые ее осложнения (отечный синдром, гестоз, гестационный диабет, внутрипеченочный холестаз).

Препараты прогестерона

Значение прогестерона для сохранения и развития беременности определило его место в профилактике и лечении угрозы аборта. Прямым показанием для лечения аналогами прогестерона является недостаточность желтого тела, то есть состояние, сопровождающее огромное число как спонтанных, так и индуцированных беременностей или беременностей, получаемых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

К числу препаратов прогестерона, широко используемых для целей сохранения беременности, относится дидрогестерон (Дюфастон®). Технология синтеза дидрогестерона на основе молекулы прогестерона разработана в 1950-е годы [11].

Сохраняя структуру, свойственную прогестерону, дидрогестерон (Дюфастон®) за счет минимальных изменений в молекуле приобретает уникальные свойства в виде метаболической стабильности (имеется лишь один основной метаболит 20-дигидродидрогестерон), очень высокой избирательности связывания с прогестероновыми рецепторами и высокой биодоступности при пероральном приеме.

Исследования показали, что высокая селективность или избирательное связывание дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами преимущественно зависит от α -положения метильной группы С19 при атоме С10 в его молекуле. У прогестерона, продуцируемого в организме, эта группа расположена в β -позиции. Другие 2 отличия от молекулы прогестерона – переход атома водорода при атоме С9 из α - в β -позицию и образование двойной связи между атомами С6 и С7.

В настоящее время получены убедительные данные, свидетельствующие, что дидрогестерон (Дюфастон®) обладает не только более высокой энергией связывания с прогестероновыми рецепторами, но и самыми низкими энергиями связывания с рецепторами к другим стероидам [12, 13]. Следовательно, молекула дидрогестерона фактически не обладает сопутствующими андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным, минералокортикоидным свойствами, поскольку не способна к активации указанных рецепторов.

Высокая избирательность к рецепторам прогестерона в сочетании с высокой биодоступностью при пероральном приеме обеспечивают клинический эффект в 10–20 раз меньших дозах, чем таковые у микронизированного прогестерона [14].

Подготовка к беременности

Наличие высокой энергии связывания с прогестероновыми рецепторами делает дидрогестерон (Дюфастон®) незаменимым в подготовке к беременности женщин с недостаточностью лютеиновой фазы.

Как показали исследования В.М.Сидельниковой (2007 г.), недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) может быть связана не только с дефицитом прогестерона [15]. Во многих случаях НЛФ концентрация прогестерона оказывается нормальной, но имеется поражение рецепторного аппарата эндометрия [16]. По данным автора, в 70% случаев причиной привычного невынашивания беременности является поражение рецепторного аппарата, связанное с хроническим эндометритом.

В этих случаях назначение дидрогестерона, обладающего более высокой энергией связывания с прогестероновыми рецепторами, наиболее эффективно.

У женщин с привычным абортom серьезным доводом для назначения дидрогестерона на этапе подготовки к беременности является наличие антител к прогестерону. Клиническими проявлениями такого состояния являются недостаточная толщина эндометрия, дисменорея, а во время беременности – гипоплазия хориона. По данным В.М.Сидельниковой, применение дидрогестерона в сочетании с эстрадиолом в циклическом режиме заместительной гормональной терапии (препарат Фемостон® 2/10) в течение двух менструальных циклов способствовало наступлению беременности почти у 50% женщин с привычным абортom и фактически все беременности закончились родами. С учетом состояния эндометрия, оцениваемого с помощью ультразвукового исследования, в ряде случаев автор предлагает увеличение дозы дидрогестерона до 20 мг/сут во 2-ю фазу цикла.

Реабилитация эндометрия

Другая причина повреждения эндометрия – его травма при кюретаже (искусственный, самопроизвольный аборт, резекция субмукозного миоматозного узла, удаление полипа эндометрия и др.). С целью реабилитации эндометрия в этих случаях также эффективным методом является назначение циклической терапии Фемостоном 2/10 в удвоенной дозе со дня оперативного вмешательства [17].

Дидрогестерон (Дюфастон®), в отличие от других прогестагенов, не блокирует овуляцию [18], что делает его препаратом выбора среди других прогестагенов при подготовке к беременности женщин с нарушениями менструального цикла, ановуляцией, эндометриозом, патологией эндометрия.

Влияние дидрогестерона на метаболизм

Нарушения углеводного обмена являются серьезной проблемой не только беременности, но и других состояний (менопауза, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром и др.). Поэтому заслуживают внимания исследования, посвященные влиянию дидрогестерона на углеводный обмен, в которых использованы более информативные методы, нежели определение уровня гликемии натощак.

Как известно, резистентность тканей к инсулину, являясь промежуточным звеном между нормальным состоянием углеводного обмена и диабетом типа 2, сопровождается повышением концентрации инсулина в сыворотке крови. Поэтому для исследования состояния углеводного обмена используют метод гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности – ИР (Homeostatic Model Assessment – IR или HOMA-IR).

Для расчета показателя проводят определение глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак. Значения HOMA-IR > 2,27 ммоль/л являются признаком ИР.

С помощью указанной модели проведено исследование влияния разных прогестагенов, использованных в программах ЗГТ, на состояние ИР. В результате установлено, что наиболее благоприятное влияние на углеводный обмен оказывает применение дидрогестерона, о чем свидетельствует достоверное снижение показателя HOMA-IR у пациенток с исходным состоянием ИР. Эти благоприятные изменения отмечены при назначении комбинированной ЗГТ с применением 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. В то же время заместительная терапия только эстрадиолом у женщин с удаленной маткой (параллельная группа) сопровождалась ухудшением показателя HOMA-IR [19].

Дидрогестерон, в отличие от многих других прогестагенов, оказывает положительное влияние и на обмен липидов. Данные, касающиеся липидного спектра, также преимущественно получены при проведении программ ЗГТ у пациенток в мено- и постменопаузе [20, 21]. Как известно, липиды циркулируют в сыворотке крови в форме макромолекулярных комплексов, содержащих специфические белки (аполипопротеины). Аполипопротеины А являются бел-

ковыми компонентами «полезных» липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а апоелки группы В (АПО В100) – атерогенных ЛПНП.

Положительное влияние дидрогестерона на липидный спектр показано при исследовании динамики аполипопротеинов в разные фазы сохраненного овуляторного менструального цикла у женщин 40–45 лет и у пациенток того же возраста, но в состоянии перименопаузы, находившихся на ЗГТ [22]. Циклическая ЗГТ включала эстрадиол 2 мг/сут (1–28-й дни) и дидрогестерон 10 мг/сут (15–28-й дни). Концентрация апоелков А оказалась достоверно выше у женщин, находившихся на ЗГТ, как в период применения только эстрадиола, так и (особенно) – в период добавления дидрогестерона (прогестагеновая фаза ЗГТ). Обратной была у них динамика белков АПО-В100 по сравнению с овуляторным циклом.

Гемостаз

Еще одно достоинство дидрогестерона – отсутствие влияния на гемостаз, в связи с чем он может применяться при состояниях тромбофилии, в том числе у беременных женщин [23–26].

Исследования эффективности

Поддержку беременности дидрогестероном (Дюфастоном) проводят почти 50 лет, то есть с момента, когда препарат был создан именно для этой цели. Длительность применения препарата с охватом около 100 стран, следовательно, многих миллионов пациенток позволила накопить большой опыт лечения и оценить его эффективность.

Доказательные исследования показали отсутствие у дидрогестерона мутагенного, тератогенного или карциногенного потенциала, а фармакологический контроль не выявил случаев врожденных пороков развития, связанных с использованием дидрогестерона во время беременности [27]. В исследовании представлен анализ врожденных пороков развития у детей, родившихся от матерей, получавших поддержку беременности дидрогестероном, за 1977–2005 гг. (более 10 млн беременностей). Анализ не выявил связи между приемом дидрогестерона во время беременности и имевшимися дефектами развития. Убедительно показана высокая эффективность дидрогестерона при угрожающем аборте с образованием ретрохориальной гематомы и кровоотделением [28, 29].

В патогенезе привычного аборта особое значение приобретает иммунологическая непереносимость материнским организмом аллогенного для него эмбриона. Иными словами, в материнском иммунном ответе на беременность с исходом в самопроизвольный аборт преобладают отмеченные выше реакции отторжения. Это преобладание Th1-цитокинового ответа, активация субпопуляции натуральных киллеров и разрушающее воздействие симметричных антител на антигенные структуры плодного яйца.

Дидрогестерон усиливает биосинтез ПИБФ лимфоцитами и децидуальной тканью, тем самым блокируя активность субпопуляции натуральных киллеров Т1-клеток и обеспечивая Th2-цитокиновый ответ, направленный на сохранение беременности. Увеличение биосинтеза ПИБФ индуцирует преимущественную продукцию асимметричных антител, не способных к разрушению антигенов плодного яйца [30, 31].

Лечение дидрогестероном эффективно не только при угрозе аборта, но, что особенно значимо, в случаях привычного аборта. Так, применение 20 мг/сут дидрогестерона с момента подтвержденной беременности вплоть до 12 нед у женщин с привычным абортом (как минимум 3 самопроизвольных аборта в анамнезе) способствовало сохранению беременности в 87% случаев. Частота осложнений беременности в более поздние сроки и частота осложнений родов у пациенток, получавших дидрогестерон, не отличалась от таковой в контроле. Задержка развития плода отмечена в 4,2% случаев при 8,8% в контроле [32].

Недостаточность лютеиновой фазы неизбежно сопровождается индукцию беременности с помощью вспомога-

тельных репродуктивных технологий (ВРТ). Она преимущественно связана с влиянием используемых в протоколах ВРТ агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и с аспирацией большого числа гранулезных клеток при получении ооцитов, что нарушает полноценное развитие желтого тела. Поэтому для поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ обязательно используют прогестерон.

В проспективном рандомизированном исследовании [33], включавшем 430 женщин, у которых индукция беременности была выполнена в протоколах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), поддержка лютеиновой фазы проведена интравагинальным назначением микроинформированного прогестерона (600 мг/сут) или пероральным приемом дидрогестерона (20 мг/сут). На фоне использования микроинформированного прогестерона частота абортов составила 8,3%, на фоне дидрогестерона – 7,6%, роды живыми детьми при назначении прогестерона произошли в 22,8% случаев, а при назначении дидрогестерона – в 24,1% случаев. Иными словами, частота самопроизвольных абортов и родов живыми детьми оказалась примерно одинаковой в обеих группах. Полагая, что оба препарата одинаково эффективны, автор тем не менее считает, что дидрогестерон более приемлем для пациенток в связи с возможностью его перорального приема в низких дозах и хорошей переносимостью.

Аналогично мнение Дауа (2009 г.), который считает, что в случае предпочтения женщиной перорального приема прогестерона целесообразнее назначать дидрогестерон [34]. С учетом низкой пероральной биодоступности микроинформированного прогестерона, для достижения эффекта необходимо назначение больших доз (600–1200 мг/сут), что повышает риск развития внутривенного холестаза [35].

Прспективные исследования, посвященные применению дидрогестерона с целью поддержки беременности, выявили еще одно его преимущество – это снижение частоты развития гестоза в группах женщин, получивших лечение угрозы аборта этим препаратом [36, 37].

По данным Н.В.Башмаковой и соавт. (2004 г.), полученным в результате обследования и лечения 275 пациенток с угрозой потери беременности в ранние сроки, частота клинически выраженных форм гестоза в группе, принимавшей дидрогестерон (Дюфастон®) составила всего 3,9% по сравнению с 8,8% в группе контроля.

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

Предпосылки для развития гестоза (преэклампсия) складываются уже на ранних стадиях плацентации. В их числе – нарушенный ответ иммунной системы на беременность, нарушения гемостаза (приобретенные, наследственные формы тромбофилии), инсулинорезистентность, дислипидемия, а также влияние многих других факторов, формирующих патогенез преэклампсии (оксидативный стресс, реакции системного воспаления, дисфункция эндотелия, нарушения ангиогенеза и др.).

Поэтому назначение дидрогестерона (Дюфастона) с целью лечения угрозы выкидыша одновременно создает лучшие условия для развития фетоплацентарных структур на этом этапе беременности.

Так, полное отсутствие связывания дидрогестерона с глюкокортикоидными рецепторами (отсутствие глюкокортикоидного эффекта) блокирует развитие дисфункции эндотелия и биосинтез вазоактивных простаноидов, чему способствуют нарушения углеводного обмена.

Отсутствие у дидрогестерона минералокортикоидного эффекта снижает вероятность задержки натрия и развития отека, тогда как 11-ДОК, один из метаболитов прогестерона, проявляет минералокортикоидный эффект.

Наконец, назначение дидрогестерона не приводит к активации коагуляционного потенциала. Следовательно, снижается риск образования тромбоцитарных агрегатов, микротромбов, риск развития других сосудистых наруше-

ний в маточно-плацентарном комплексе, которые являются индукторами патофизиологических факторов, лежащих в основе патогенеза гестоза.

Рекомендации

Учитывая высокую эффективность дидрогестерона для поддержки ранней беременности, низкий риск побочных эффектов, благоприятное влияние на течение беременности, президиумом правления Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в 2010 г. принято следующее решение [38]:

1. Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном. Избирательность гестагенного действия обеспечивает отсутствие нежелательных гормональных эффектов и безопасность, в том числе в отношении правильного формирования половой системы и полового поведения ребенка.

2. Дидрогестерон лишен прокоагулянтной активности как в случаях приобретенных, так и наследственных форм тромбофилии, не оказывает влияния на гемостаз, тем самым создавая благоприятные условия для течения беременности.

3. Высокое сродство дидрогестерона к прогестероновым рецепторам обеспечивает выраженный иммуномодулирующий эффект, необходимый для сохранения и пролонгирования беременности.

4. Благодаря уникальной молекулярной структуре дидрогестерон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и обеспечивает высокую клиническую эффективность в минимальных дозах.

5. Отсутствие тератогенного эффекта дидрогестерона подтверждено как результатами доклинических исследований, так и клиническими данными в России и за рубежом, а также официально опубликованными результатами анализа исходов около 10 млн беременностей у женщин, принимавших дидрогестерон, за период 1977–2005 гг.

На основании данных анализа литературы и материалов, представленных рабочей группой, Правление РОАГ считает применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности ранних сроков эффективным и безопасным методом терапии невынашивания беременности как в отношении здоровья беременной женщины, так и в отношении плода.

Литература

1. Schindler AE. *Progesterone effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas* 2009; 65: 3–11.
2. Szekeres-Bartho J, Kilar F, Falkay G et al. *Progesterone – treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. Am J Reprod Immunol* 1985; 9: 15–19.
3. Labeta MO, Margni RA, Leoni J, Binaghi RA. *Structure of asymmetric non-precipitating antibody. Immunology* 1986; 57: 311–7.
4. Chao KH, Yang HN, Ho SU et al. *Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 274–80.
5. Piccini M, Beloni C, Livi E et al. *Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 t-helper cytokines by Decidual T-cells in recurrent abortions. Nat Med* 1998; 4: 1020–4.
6. Raghubaty R, Makhsed F, Azizieh A et al. *Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in recurrent abortion. Hum Reprod* 2000; 15: 713–8.
7. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A et al. *Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. Eur J Endocrinol* 2000; 142: 269–73.
8. Nyberg S, Backstrom T, Zingmark E et al. *Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and GnRH agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 257–66.
9. Andreen L, Bixo M, Sundstrom-Poromaa I et al. *Progesterone effects during sequential HRT. Eur J Endocrinol* 2003; 148: 571–7.
10. Andreen L, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M et al. *Relationship between allopregnanolone and negative mood in postmenopausal women taking sequential HRT with vaginal progesterone. Psychoneuroendocrinol* 2005; 30: 212–24.
11. Reerink EH, Scholer HF, Westerhof P et al. *A new class of hormonally active steroids. Nature* 1960; 186: 168–9.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

12. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики. *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 3–9.
13. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. Т. 11. *Пинекол. эндокринология*. 2010. С. 9–16.
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 171–80.
15. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и патологии. М.: Медпресс-Информ. 2007.
16. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре. *Пинекология*. 2008; 10 (6): 25–27.
17. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности. *Пинекология*. 2009; 11 (4): 55–8.
18. Suyer GI. Small-scale clinical trials of progestogens for control of conception. *Int J Fertil* 1964; 9: 11–6.
19. Dansuk R, Unal O, Karsidag YA et al. Evaluation of the effects of various gestogens on insulin sensitivity, using homeostatic model assessment in postmenopausal women on HRT. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 1–5.
20. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17-beta estradiol continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile. *Menopause* 2002; 9: 171–8.
21. Stevenson JC, Rioux JE, Komer M, Gelfand M. 17-beta estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8: 352–9.
22. Репина М.А. Фемостон как препарат ЗГТ при выпадении функции яичников. *Журн. акушерства и женских болезней*. 1999; 49 (1): 94–101.
23. Репина М.А., Лебедева Н.Е., Жданок Л.П. Агонист прогестерона дидрогестерон в лечении угрожающего аборта. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2000; 50 (1): 36–9.
24. Репина М.А. Состояние гемостаза в перименопаузе и ЗГТ. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2001; 51 (1): 74–9.
25. Seeger H, Mueck AO. Effects of dydrogesterone on the vascular system. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 2–8.
26. Simonici T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006; 86: 1235–42.
27. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy; overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009; 85: 375–7.
28. Omar MH, Mashita MK, Lim PS et al. Dydrogesterone in threatened abortion. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2005; 97: 421–5.
29. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 27: 77–81.
30. Gruber ChJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent abortion. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2005; 97: 416–20.
31. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 115–21.
32. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2005; 97: 435–8.
33. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2005; 97: 426–30.
34. Daya S. Luteal support. *Maturitas* 2009; 65: 29–34.
35. Vacq Y, Sapey T, Brechot MC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1997; 26: 358–64.
36. Бауммакова Н.В., Мелкозерова О.А., Винокурова Е.А. и др. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. *Проблемы репродукции*. 2004; 2: 59–61.
37. Гуменюк Е.Г., Власова Е.А., Кармакова Т.Л. Акушерские и перинатальные исходы у женщин, получавших Дюфастон во время беременности. *Пинекология*. 2008; 10 (4): 67–71.
38. Заключение Правления Российского общества акушеров-гинекологов по обсуждению проблемы применения дидрогестерона при беременности. М.: 2010.