

ЭНДОГЕННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН И ПРОГЕСТИНЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.Ф. НАГОРНАЯ

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

В механизмах благополучного наступления, течения и завершения беременности основная роль отводится ряду гормонов, среди которых известны стероидные и, прежде всего, прогестерон, который является основным протектором (лат. Protector – защищающий, прикрывающий) беременности. В выработке стероидных гормонов во время беременности участвуют [1]:

- ✦ плацента, превращаясь в «лабораторию», она продуцирует все гормоны и другие биологически активные вещества, необходимые для развития физиологической беременности;

- ✦ кора надпочечников плода;

- ✦ печень плода, в которой вырабатывается холестерол, поступающий в кровь плода. Эмбриональная печень имеет очень активную ферментную систему 16- α -гидроксилазы. Материнский холестерол проникает к плоду в незначительных количествах;

- ✦ мозг плода (вырабатывает прогестерон);

- ✦ кора надпочечников матери продуцирует дегидроэпиандростерон (предшественник эстрогена и эстрадиола) и кортизол, который метаболизируется в кортизон и холестерол липопротеидов низкой плотности, превращающийся в прогестерон.

До 7 недель источником прогестерона является желтое тело яичника. С первых недель беременности содержание гормона превышает его уровень во II фазе менструального цикла. Для обеспечения полноценной овуляции необходимо 10 нг/мл прогестерона, на 5-й день беременности его уровень повышается до 25 нг/мл, а в конце 28 недель – до 130 нг/мл. К 5–7-й неделе функция желтого тела снижается (первое снижение уровня прогестерона). Плацента к этому времени морфологически и функционально незрелая, и не вырабатывает достаточного количества прогестерона, поэтому первые признаки угрозы прерывания появляются чаще всего именно в 5–7 недель. Второе более выраженное падение уровня прогестерона наблюдается в 8–9 недель, а при недостаточности лютеиновой фазы ранее этого срока, необходимый для поддержания беременности уровень прогестерона плацента обеспечивает в более поздние сроки (10–12 недель). В эти сроки содержание про-

гестерона в тканях миометрия в 3 раза выше, чем в плазме крови матери [1].

После 10-й недели уровень прогестерона начинает повышаться, гормон поступает в материнский кровоток. Вклад плода в синтез прогестерона незначителен. В децидуальной слизистой и оболочках плодного пузыря также синтезируется и метаболизируется этот гормон.

Наиболее часто беременность прерывается при эндокринных формах невынашивания в сроке 7–9, до 12 недель. Передача функции продукции прогестерона от яичника к плацентарным структурам (синцитиотрофобласт) и характерные для нее падения продукции прогестерона называют «лютеоплацентарной сменой (сдвигом)» [2].

Известно, что содержание прогестерона в плазме крови у женщин с физиологической беременностью в 2 раза выше, в тканях матки в 200 раз выше, количество рецепторов прогестерона и эстрадиола в цитозольных и ядерных фракциях значительно выше, чем при невынашивании [3].

Прогестерон в плазме превращается в дегидрокортикостерон, дегидропрогестерон и, в конечном итоге, в альдостерон, кортизол \leftrightarrow кортизон и через промежуточные продукты метаболизируется в андростендион \rightarrow тестостерон \rightarrow эстрадиол и в случае метаболизма с участием 5 α -редуктазы превращение идет от тестостерона через более агрессивный андрогенный метаболит дегидротестостерон в эстрон. Таким образом, образовавшийся из холестерола прогестерон через промежуточные продукты под влиянием специальных для каждого этапа метаболизма ферментов превращается в стероидные гормоны (эстрогены, андрогены, кортикостероиды) [4].

Плацента продуцирует все белковые гормоны, каждый из которых соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет аналогичные биологические и иммунологические свойства. Гипофизарным гонадотропным гормонам в плаценте соответствуют хорионический гонадотропин (гормон беременности), хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин, плацентарный кортикотропин,

гонадотропный релизинг-гормон, тиреотропный релизинг-гормон и соматостатин.

Контроль гормонопродуцирующей функции плаценты осуществляет хорионический гонадотропин и многочисленные факторы роста [1, 6]. Таким образом, плацента превращается в самостоятельный гормонопродуцирующий орган. Только в последние годы стало известно, что прогестерон продуцируется также мозгом плода.

Прогестерон вырабатывается локально, однако к его действию чувствительны очень многие ткани женского организма, в которых определяются рецепторы к прогестерону: эндометрий, миометрий, преовуляторные и лютеинизированные гранулезные клетки, желтое тело, яичники, молочные железы, тимус, кости, бронхи, легкие, поджелудочная железа, мозг [1, 2, 5].

Метаболиты прогестерона обуславливают гипертермию, которая во II фазе наблюдается в первые 100 дней беременности пока функционирует желтое тело. Далее показатель ректальной температуры не может быть маркером прогестероновой насыщенности, возможно потому, что секретируемый плацентой прогестерон быстро подвергается метаболизму и его циркулирующие количества остаются очень небольшими.

Циркулирующий прогестерон, как и эстрогены, частично связан с белками (10%). 90% всего прогестерона – это свободный, гормонально активный стероид. В моче обнаруживается метаболит прогестерона прегнандиол, который составляет 10–15% действительной продукции гормона. Кривые уровня прогестерона в крови (в цикле) совпадают с кривой прегнандиола в моче [7]. Производство прогестерона прогрессивно возрастает и к концу беременности достигает 300 мг/сутки, а выделение прегнандиола не превышает 50 мг. Определение прегнандиола в моче отражает с большой точностью как секрецию, так и экскрецию прогестерона и может служить маркером функционального состояния плаценты [4, 7].

Известные на сегодня **функции эндогенного прогестерона в подготовке организма женщины к беременности и в ее обеспечении** сводятся к следующим механизмам.

1. Прогестерон готовит эндометрий к имплантации, обеспечивая его секреторную трансформацию. Продукция прогестерона начинается в предовуляторный период. Прогестерон усиливает активность протеолитических энзимов, вместе с простагландинами участвует в разрыве стенки фолликула. Вызванный прогестероном пик фолликулостимулирующего гормона способствует выходу ооцита из фолликула путем превращения

плазминогена в протеолитический энзим плазмин, обеспечивая достаточное количество рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) для нормального развития лютеиновой фазы [1].

Пик прогестерона в менструальном цикле наблюдается на 8-й день после пика ЛГ, овуляция наступает через 16–24 часа после выброса ЛГ в середине цикла. Отмечено, что прогестерон и эстрадиол в лютеиновую фазу секретируются эпизодически в корреляции с пульсовым выходом ЛГ [8, 9]. **Секреция прогестерона носит импульсный характер [9], поэтому определение его содержания в крови для прогноза исхода беременности ненадежно. Кровь может быть взята на пике или минимуме секреции и результаты будут 10-кратно различаться [8].**

Низкие уровни прогестерона могут указывать на нарушение беременности также в связи с хромосомными aberrациями и др., могут быть скорее частью механизма, чем причиной невынашивания беременности [10]. Другие маркеры лютеиновой недостаточности: низкие уровни хорионического гонадотропина [11], низкие уровни ингибина А [11], постоянные или возрастающие уровни СА 125 [12, 13] в клинической практике не имеют клинического значения.

Предиктором угрозы прерывания до 12-й недели может быть низкий пульсовой индекс при доплерометрии маточных и спиральных артерий [8, 9].

На 18-19-й день цикла наступает кульминационная точка развития секреторного эндометрия – рецептивность эндометрия. Данный короткий период называют «окном имплантации», обычно это 7-й день после оплодотворения, когда бластоциста имплантируется в подготовленную децидуальную слизистую. С этого момента запускается каскад иммунных реакций, направленных на отторжение или сохранение беременности [14].

2. Способствует децидуализации эндометрия. Децидуальные клетки участвуют в механизмах полноценной инвазии трофобласта [14].

3. Влияет на биосинтез релаксина в желтом теле и децидуальной ткани. Релаксин способствует созреванию фолликулов, овуляции, имплантации.

4. Ингибирует активность простагландинов путем угнетения их предшественника – арахидоновой кислоты.

5. Уменьшает плотность и экспрессию рецепторов к окситоцину, предупреждая сокращения миометрия.

6. Регулирует, снижает поступление кальция в цитоплазму гладких мышечных клеток,



Секреция прогестерона носит импульсный характер, поэтому определение его содержания в крови для прогноза исхода беременности ненадежно. Кровь может быть взята на пике или минимуме секреции и результаты будут 10-кратно различаться



Низкое содержание эндогенного прогестерона на ранних сроках гестации приводит к развитию проблем беременности:

- самопроизвольный привычный аборт;
- преждевременные роды;
- привычное невынашивание;
- гипертензия беременных (преэклампсия)

тем самым ингибируя прохождение электрического импульса, побуждающего матку к сокращению.

7. Однако основной механизм, способствующий сохранению беременности, открыт совсем недавно и связан с иммунологическими особенностями беременности – прогестерониндуцированным блокирующим фактором (PIBF). Последний вырабатывается в присутствии достаточного количества прогестерона и препятствует отторжению плодного яйца, которое содержит чужеродные для матери отцовские антигены, являясь, по сути, аллотрансплантатом [14, 15].

В реакции иммунологического отторжения плодного яйца участвуют [14, 15]:

- натуральные киллеры, распознающие и уничтожающие чужеродные клетки, превращаясь в лимфокинактивированные клетки;
- Th₁-лимфоциты, запускающие каскад продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, провоспалительные ИЛ-2, ИЛ-12, интерферон и др.), разрушающих и отторгающих плодное яйцо;
- Th₂-лимфоциты, вырабатывающие противовоспалительные цитокины.

Иммунные механизмы, сохраняющие или прерывающие беременность, запускаются на 6-7-й день после зачатия (окно имплантации). Процесс имплантации оберегается PIBF, продукция которого, в свою очередь, контролируется эндогенным прогестероном. Исследованиями, проведенными в лаборатории Университета г. Печ в Венгрии, показано, что в присутствии достаточного количества прогестерона реакция иммунной системы направлена на обеспечение иммунологической толерантности матери [14, 15]. Доказано, что PIBF активирует CD4⁺-клетки, вызывающие Th₂-ответ. Последние продуцируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект, вызванный Th₁. При смещении соотношения Th₁/Th₂ в сторону Th₂ беременность развивается благополучно, а при преобладании Th₁ беременность прерывается [16, 18].

Под влиянием стресса снижается продукция PIBF. На XV Конгрессе гинекологов-эндокринологов 2012 г. во Флоренции в докладе J. Szekeres – Bartha были озвучены результаты последних исследований, согласно которым при физиологической беременности с нарастанием срока продукция PIBF увеличивается, достигая максимума к 37-й неделе, и затем снижается резко к 40-й неделе. Общеизвестно, что продукция прогестерона в течение беременности имеет аналогичную динамику: после 37–38 недели секреция прогестерона резко снижается, но возрастает продукция

эстрогенов, сенсibiliзирующих миометрий к тономоторным эндогенным и экзогенным веществам.

8. Способствует дозозависимой релаксации плацентарных артерий через активацию эндотелиальной NO-синтазы и последующей продукции оксида азота (NO-эндотелий релаксирующего цитокина). Благодаря такому эффекту NO снижает резистентность сосудов, обеспечивает необходимый маточно-плацентарный кровоток. При дефиците прогестерона снижается продукция NO, спазмируются сосуды системы мать – плацента – плод, нарушается циркуляция крови в них и развивается с ранних сроков гестации первичная плацентарная дисфункция, в результате беременность может прерваться [17].

Как известно, поражение эндотелия обуславливает первичный периферический спазм сосудов, который возникает по принципу порочного круга, включая все новые механизмы, и переходит в генерализованный спазм, что и лежит в основе развития преэклампсии. Дефицит прогестерона, очевидно, является одним из звеньев патогенеза этого осложнения гестации [17, 18] и развивается у беременных с исходно низким уровнем прогестерона [19].

В результате промежуточного обмена прогестерона внутри клеток образуется ряд активных метаболитов, отличающихся своими свойствами от прогестерона и индуцирующих некоторые осложнения беременности [2]:

- временная резистентность к инсулину, временное изменение концентрации циркулирующей глюкозы;
- проявление глюкокортикоидной активности, стимуляция глюконеогенеза, образование глюкозы из неуглеводных источников и торможение влияния инсулина на материнские ткани (антагонист инсулина). Таким образом, прогестерон во время беременности запускает механизмы формирования гестационного диабета [2];
- релаксация гладкой мускулатуры не только матки, но и желчевыводящих путей, кишечника, что приводит к формированию определенных клинических синдромов. Так, гипокинезия желчных ходов ведет к развитию внутрипеченочного холестаза, нарушению пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, возможному поступлению желчи в окружающую ткань с некрозом гепатоцитов [20]. Среди факторов, способствующих возникновению или обострению пиелонефрита во время беременности, наиболее значимое место отводится прогестерону: гипокинезия, стаз, инфицирование. Релаксация, гипокинезия кишечника обуславливает констипационный синдром беременных;

✦ в работах М.А. Пепиной (2011), P. Moteleone et al. (2000), L. Andreen et al. (2000, 2003, 2007), S. Nyberg et al. (2007) доказано, что метаболиты прогестерона (аллопрегнанолон и прегнанолон), являясь агонистами γ -оксимасляной кислоты, связываются с ее рецепторами в структурах мозга, обладают гипнотическим, анксиолитическим эффектом. Благодаря свойствам аллопрегнанолона вызывать противоположные эффекты (бессонница, агрессия или сонливость) развивается клиническая картина предменструального синдрома [2, 21–23];

✦ прогестерон обладает слабым минералокортикоидным эффектом, связанным с действием его метаболита 11-дезоксикортикостерона. Уровень последнего в крови повышается за счет прогестерона из плаценты и из некоторых продуктов (21-гидроксипрегнанолон), поступающих от плода. Являясь предшественником альдостерона, он обеспечивает масталгию, отеки, снижение диуреза, головную боль перед менструацией, а во время беременности – отечный синдром, гипертензию. Сам по себе прогестерон является агонистом альдостерона, его метаболиты через оксид азота способствуют снижению сосудистого сопротивления, однако некоторые его метаболиты обладают противоположным эффектом.

Следует полагать, что препараты гестагенов, биоидентичные эндогенному прогестерону, будут обладать теми же свойствами, обусловленными действием его метаболитов.

В последние годы в литературе обсуждается влияние прогестерона на когнитивные функции женщины.

В работе, посвященной изучению когнитивных способностей у беременных, выполненной группой авторов [24] в Днепропетровской медицинской академии, сообщается, что у 65% беременных женщин в проведенном исследовании выявлена умеренная когнитивная дисфункция по тестам: НоСА, шифровка Векслера, тест Струпа, тест Лурия. Дисфункция касалась концентрации внимания, зрительно-моторной координации, скорости формирования новых навыков, способности к интеграции зрительно-двигательных импульсов, ригидности (узости) познавательного контроля, рассеянности внимания, сложности восприятия, некоторого снижения долгосрочной памяти.

Низкое содержание эндогенного прогестерона на ранних сроках гестации приводит к развитию прогестеронзависимых клинических проблем беременности:

- ✦ самопроизвольный привычный аборт;
- ✦ преждевременные роды;
- ✦ привычное невынашивание;
- ✦ гипертензия беременных (преэклампсия) [16, 17, 25] – нарушение гестации с нарушением

маточно-плацентарного кровотока, способствующее развитию первичной плацентарной дисфункции, развитием эндотелиальной дисфункции.

Основные причины-механизмы самопроизвольного прерывания беременности:

✦ недостаточность желтого тела беременности при первичном снижении содержания прогестерона или прогестерона/эстриола на 4-5-й неделе гестации или при вторичном снижении вплоть до 11-й недели;

✦ регресс гиперстимулированных яичников со снижением прогестерона и эстрадиола вплоть до 11-й недели гестации. Индукция беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий неизбежно сопровождается недостаточностью лютеиновой фазы, связанной с использованием агонистов или антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона и с аспирацией большого количества гранулезных клеток при получении ооцитов, что нарушает полноценное развитие желтого тела;

✦ недостаточный лютеоплацентарный сдвиг прогестерона;

✦ недостаточность трофобластной и плацентарной функции при отстающем повышении уровня прогестерона в период с 11-й по 20-ю неделю гестации [2, 16, 18].

Риск невынашивания значительно повышается с:

- ✦ возрастом старше 33 лет;
- ✦ низким индексом массы тела (< 20);
- ✦ низким уровнем прогестерона в сыворотке крови (< 12 нг/мл), преимущественно в начале аборта.

В случаях последующей потери беременности выявляются:

- ✦ высокая степень стресс-индукции, поддерживаемая концентрацией кортикотропного рилизинг-гормона;
- ✦ снижение концентрации PIBF. Эти изменения наиболее часто выражены у женщин в период с 4-й по 7-ю неделю [21];
- ✦ развитие первичной плацентарной дисфункции.

В акушерской практике **для поддержки беременности при дефиците прогестерона применяются аналоги прогестерона – прогестины.**

Необходимость прогестерона в поддержке беременности была показана в экспериментах, в которых индуцированная антипрогестероном RU-486 угроза прерывания беременности предотвращалась введением прогестерона [1].

Ранее для поддержки беременности и лечения угрожающего прерывания беременности применялся инъекционный масляный раствор прогестерона, однако его введение не рекомендовалось до 16-ти недель, потому



Применение дидрогестерона снижает вероятность прерывания беременности по сравнению с контролем на 47% и снижает частоту спонтанных абортов на 11%

ТАБЛИЦА 1

| Эффекты прогестинов | Прогестерон | Дидрогестерон | Левоноргестрел | Норэтистерон |
|--------------------------|-------------|---------------|----------------|--------------|
| Прогестагенный | + | + | + | + |
| Антигонадотропный | + | - | + | + |
| Антиэстрогенный | + | + | + | + |
| Эстрогенный | - | - | - | + |
| Андрогенный | - | - | - | + |
| Антиандрогенный | +/- | +/- | - | - |
| Глюкокортикоидный | + | - | - | - |
| Антиминералокортикоидный | + | +/- | - | - |

ТАБЛИЦА 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТЕРОНА
И СИНТЕТИЧЕСКИХ
ПРОГЕСТИНОВ
(SCHINDLER A. et al., 2003)
[17, 27]

что, как полагают, он обладает слабым вирилизующим действием на плод [26].

Прогестерон связывается с прогестероновыми, минералокортикоидными и кортикостероидными рецепторами.

Следует помнить, что все препараты во время беременности должны применяться по строгим показаниям. Важным принципом безопасного материнства является разумная рациональная демедицинализация беременности.

Применяемые сегодня в практике гестагены отличаются:

- ↻ активностью;
- ↻ метаболитами;
- ↻ гормональным профилем;
- ↻ способностью связываться с разными рецепторами (рецепторами только к прогестерону или еще к эстрогенам, андрогенам);
- ↻ биологическими эффектами, клиническими эффектами местного и системного действия;
- ↻ отличием эффектов в зависимости от пути введения (инъекционный, пероральный, вагинальный, в виде таблеток, гелей, капсул) и доз.

В Украине в акушерской практике применяются:

- ↻ прогестерон – масляный раствор прогестерона 1%, 2,5% для внутримышечных инъекций 1 мл (10 мг);
- ↻ микронизированный прогестерон (50, 100 и 200 мг) для вагинального и перорального введения;
- ↻ дидрогестерон в таблетках (10 мг) для перорального применения.

Микронизированный прогестерон и дидрогестерон производят из сырья ямса и сои с той лишь разницей, что для получения дидрогестерона сырье после микронизации дополнительно обрабатывается ультрафиолетовыми лучами. По сути, оба эти препарата условно можно было бы назвать натуральными, какими они являются, поскольку их получают в результате экстракции из натурального сырья. Микронизированный прогестерон, формула которого идентична эндогенному

прогестерону, называется биоидентичным. Прогестероны для медицинского применения обладают свойствами эндогенного прогестерона, но отличаются используемыми дозами. Дидрогестерон представляет собой ретропрогестерон, который повторяет все свойства эндогенного прогестерона, необходимые для поддержания беременности, но лишен нежелательных для беременности эффектов прогестерона (антигонадотропного, антиэстрогенного, глюкокортикоидного, антиминералокортикоидного).

Прогестины повторяют свойства эндогенного прогестерона, однако существенно отличаются используемыми дозами.

Группа синтетических прогестинов многочисленная, они отличаются своими биологическими эффектами (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, гормональные эффекты синтетических прогестинов разные, а поэтому, анализируя, их нельзя объединять в одну группу, перенося существующие эффекты одних прогестинов на всю группу, тем более, что в акушерстве применяется только прогестерон и дидрогестерон.

Прогестерон, его аналоги и дидрогестерон нашли очень широкое применение в акушерской практике для лечения невынашивания беременности. Настоящая публикация основана на данных Кокрановских обзоров, исследований, клинических наблюдений ряда зарубежных клиник, результатов исследований авторитетных в этой области специалистов и касается применения дидрогестерона (препарат Дуфастон®). Научно-доказательная база относительно эффектов, механизмов действия, клинических исходов, длительности отдаленных результатов наблюдения родившихся детей достаточна и убедительна для выводов о месте препарата в акушерской практике.

В Украине препарат впервые зарегистрирован в 1998 г., регулярно получал перерегистрацию, и рекомендуется в акушерской практике для лечения угрожающего аборта и привычного невынашивания, а также для профилактики привычного невынашивания,

обусловленного прогестероновой недостаточностью [28]. Дидрогестерон применяется в 106 странах мира, зарегистрирован согласно национальным процедурам и локальным требованиям каждой из стран [29].

В США, Канаде, Германии, Скандинавии вся группа гестагенов, в том числе и дидрогестерон, не применяются для лечения угрожающего аборта.

Дидрогестерон зарегистрирован для применения по акушерским показаниям в 74 странах мира, и в т.ч. в европейских: Люксембург, Португалия, Эстония, Польша, Чехия, Нидерланды, Италия, Израиль, а также на данный момент в ведущих странах арабского мира, таких как Объединенные Арабские Эмираты, Катар, Саудовская Аравия; в азиатских странах с высоким уровнем развития, таких как Сингапур, Китай, Корея.

Дидрогестерон не обладает тератогенным или другим неблагоприятным влиянием на плод в рекомендуемых терапевтических дозировках. С 1977 по 2008 год около 38 млн женщин принимали дидрогестерон, из них 10 млн – во время беременности. За этот период было сообщено о 28 случаях врожденных пороков развития плода, которые не имели причинно-следственной связи с применением дидрогестерона [29]. Все пациентки принимали комбинированные оральные контрацептивы на фоне наступившей беременности. В контрольной группе, не принимавшей дидрогестерон, врожденные пороки развития плода встречались с той же частотой, что и в группе его приема [28].

На сегодня наиболее тщательный анализ отдаленных результатов применения гестагенов во время беременности, выдерживающий критерии научно-доказательной медицины, из всех гестагенов проведен только относительно дидрогестерона.

Последний систематический анализ применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности опубликован профессором Говардом Карпом (Израиль) в 2012 г. [8]. Автор проанализировал 21 публикацию о терапии дидрогестероном у 1 380 пациенток, из которых 5 публикаций (660 пациенток) носили характер рандомизированных исследований и соответствовали критериям мета-анализа. Оценка безопасности проводилась по данным всех 22 исследований. Обзор информации о врожденных пороках, ассоциированных с применением дидрогестерона в период беременности, показал, что нет причинно-следственной связи между приемом препарата в период беременности и пороками развития у детей. Анализ G. Carр – пример очень ответственного анализа «причина-следствие» в эффекте препаратов. Следует учитывать вероятность влияния вмешивающихся

факторов на результат, как ультразвуковая диагностика сердцебиения плода, кариотипические абберрации плода, возраст матери, индекс массы тела, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, значительное потребление алкоголя, низкий уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови, привычное невынашивание, психологический стресс, срок беременности в начале лечения. В некоторых случаях у эмбрионов отмечены пороки развития, несовместимые с жизнью (структурные деформации или кариотипические абберрации), которые не могли быть исправлены дидрогестероном, но которые при некорректном анализе могли быть отнесены на его счет. Кроме прочего, эти вмешивающиеся факторы увеличивают статистическое число невынашиваний [30–33].

Если говорить об эффективности, то применение дидрогестерона снижает вероятность прерывания беременности по сравнению с контролем на 47% и снижает частоту спонтанных абортов на 11%. У женщин, получавших микроинъекции прогестерона вагинально, не отмечалось статистически значимого снижения частоты спонтанных абортов по сравнению с группой плацебо (относительный риск [ОР] 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17–1,3) в то время как пероральный прогестерон был эффективен (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84).

Основное показание для применения дидрогестерона в акушерской практике – лечение и профилактика невынашивания беременности.

Невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации.

Спонтанное (спорадическое) прерывание беременности – это самопроизвольное прерывание первой беременности.

Привычное невынашивание беременности – наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных прерываний подряд.

Следует подчеркнуть, что гестагены показаны при привычном невынашивании, в основе которого в подавляющем большинстве случаев лежит лютеиновая недостаточность, и не показаны при спонтанном невынашивании (прерывании первой в жизни беременности), причиной которого в подавляющем количестве наблюдений являются хромосомные нарушения [8, 34].

В систематическом Кокрановском обзоре [34], на основе анализа 14 исследований (1 988 пациенток), сделан вывод: не обнаружено статистически значимой разницы в риске выкидыша или в частоте отрицательных последствий для беременной и плода при спонтанном прерывании между группой беременных, получавших прогестерон, и теми, кто получал



Гестагены показаны при привычном невынашивании и не показаны при спонтанном невынашивании (прерывании первой в жизни беременности)



Не рекомендуется сохранять первую беременность в сроке до 10-ти недель, если причина ее прерывания не известна

плацебо или оставался без лечения (отношение шансов [ОШ] 1,05; 95% ДИ 0,83–1,34) [32, 34].

Сегодня принята тактика отказа от лечения спонтанного прерывания первой беременности до 10-й недели у женщины, не имеющей недостаточности лютеиновой фазы в анамнезе [1, 32, 33, 35].

Наоборот, при привычном невынашивании применение гестагенов сопровождается существенным снижением частоты самопроизвольных выкидышей (ОШ 3,9; 95% ДИ 0,17–0,91). По данным этого же анализа, положительный эффект прогестагенов не зависел от способа их введения (*per os*, внутримышечно, интравагинально) [32, 34].

Ниже представлена краткая характеристика применяемых в акушерской практике прогестинов.

Масляный раствор прогестерона [36]:

- ✦ оказывает прогестагенное действие;
- ✦ уменьшает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб;
- ✦ индуцирует лактацию;
- ✦ увеличивает запасы жира, стимулируя протеинлипазу;
- ✦ повышает утилизацию глюкозы;
- ✦ повышает базальные и стимулированные уровни инсулина;
- ✦ способствует накоплению в печени гликогена;
- ✦ повышает выработку альдостерона (повышение АД?);
- ✦ увеличивает выведение азота с мочой;
- ✦ выводится в виде конъюгированного прегнандиола (невозможно при лечении контролировать уровни эндогенного прогестерона) с мочой – 60%, с желчью – 10%;
- ✦ доза для внутримышечного, подкожного введения – 10–25 мг (1 мл 1% или 2,5% раствора, 1 раз в день или через день до 20 нед) (согласно Компендиуму).

Микронизированный прогестерон обладает свойствами эндогенного прогестерона с некоторым отличием эффектов в зависимости от пути введения [36].

Микронизированный прогестерон (пероральная форма) [17, 18, 36]:

- ✦ показан при угрозе преждевременных родов – 600–1 200–1 600 мг перорально [36];
- ✦ быстро метаболизируется в печени;
- ✦ терапевтическая доза в 10–20 раз выше масляного раствора, хотя формула у одного и другого одинаковая;
- ✦ доза 600–900 мг и более у женщин во втором-третьем триместре беременности может вызвать значительную метаболическую нагрузку, появление печеночных нарушений холестатического типа, что требует постоянного контроля функции печени [36];
- ✦ не исключается тромбоемболический риск [36];

- ✦ снижает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб;

- ✦ рекомендуется до 36-й недели беременности;

- ✦ основной метаболит – прегнандиол.

Микронизированный прогестерон (интравагинальная форма):

- ✦ биодоступность более высокая, чем при пероральном введении;

- ✦ индивидуальные колебания в плазме и концентрация более стабильны, чем при пероральном применении;

- ✦ согласно локальной инструкции к применению, данная форма не показана для профилактики или лечения преждевременных родов [36].

Согласно инструкции к применению микронизированного прогестерона, в Украине его интравагинальная форма не может быть использована при кровянистых выделениях, кровотечении, а также после 12-й недели гестации [34, 8].

17-оксипрогестерона капронат [17, 18]:

- ✦ синтетический гестаген;
- ✦ имеет слабый антигонадотропный эффект;
- ✦ не оказывает андрогенного действия;
- ✦ не участвует в стероидогенезе;
- ✦ не связывается с рецепторами эстрогенов, андрогенов;
- ✦ не метаболизируется. Это свойство препарата исключает непредсказуемые эффекты. 17-оксипрогестерона капронат не применяется с целью поддержки беременности в Украине;
- ✦ противопоказан на ранних сроках беременности [37]. Снижает частоту преждевременных родов у женщин с высоким риском развития преждевременных родов, если назначается после 16-й недели [37];
- ✦ по данным некоторых авторов, может вызывать аномалии развития половой системы плода, вирилизацию, изолированные случаи транзиторного паркинсонизма у матери, обструкцию артериол сетчатки [37–39].

Дидрогестерон [2, 17, 18, 28, 40, 41, 42]:

- ✦ синтетический аналог прогестерона, химическая структура – ретропрогестерон;
- ✦ обладает более высокой биодоступностью, чем микронизированный прогестерон;
- ✦ терапевтическая доза – в 10–20 раз меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- ✦ метаболическая нагрузка значительно меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- ✦ высокая селективность (связывается только с прогестероновыми рецепторами);
- ✦ рекомендуется до 20-й недели беременности;
- ✦ относительное связывание с прогестероновыми рецепторами более высокое (75%), чем у прогестерона (50%).

Дидрогестерон имеет только один метаболит – 20-дигидродидрогестерон, который не обладает андрогенными и эстрогенными эффектами.

Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном. Из всех стероидных рецепторов он взаимодействует только с прогестероновыми, не ингибирует овуляцию в дозе до 30 мг [49], не имеет андрогенной, эстрогенной или минералокортикоидной активности и не превращается в эстрогены или андрогены [2, 41].

Г. Т. Сухих и соавт. [26, 41, 42] приводят результаты полногеномного исследования транскрипционных эффектов активации прогестероновых андрогенных и эстрогеновых рецепторов. Эти три типа рецепторов активируют существенно разные группы генов.

Активация генов отвечает за физиологические эффекты эндогенного прогестерона [41, 42]:

1. Именно активация транскрипции серотониновых рецепторов, а не метаболиты прогестерона приводят к формированию доминанты беременности.

2. Влияние активированных прогестероновых рецепторов на транскрипцию десятков генов обонятельных рецепторов – результат, который позволяет развить повышенную обонятельную чувствительность у беременных, определить пищевые предпочтения беременных и, вероятно, даже обосновать рекомендацию особых видов пищи в соответствии со специализацией установленных обонятельных рецепторов.

3. Усиление экспрессии рецептора фактора роста эпидермиса и генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса, указывает на стимулирование прогестероном развития эпидермиса. Это наиболее важно для организма будущей матери, поскольку обеспечивает увеличение площади кожи на животе и рост брюшинных складок для подготовки организма к родам.

4. Токोलитический эффект прогестина связан с активацией прогестероновых рецепторов, при этом известно, что дидрогестерон вызывает токолитический эффект, в том числе за счет снижения уровня простагландинов в эндометрии.

5. Регуляция экспрессии интерлейкинов и, возможно, других белков, вовлеченных в иммунный ответ, особенно интересна в связи с иммунотолерантностью во время беременности, благодаря которой возможны прогрессирование беременности и развитие плода. Исследования последних лет показали, что взаимодействие эндогенного прогестерона с собственными рецепторами приводит к стимуляции синтеза PIBF, который запускает механизмы иммуносупрессии во время беременности: ингибирование цитотоксичности натуральных киллеров, изменение пути дифференциации Т-клеток в сторону

Дуфастон®

Показания:

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

РУ в Украине: UA/3074/01/01 от 14.12.2012
 Состав. 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона.
 Код АТС. G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прегнадиена. Гестагены.

Применение в период беременности и кормления грудью. Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью.

Особенности применения.

- В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается.
- Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения.
- В первые месяцы лечения могут возникать прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоземболии.
- Дети. Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.
- Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой.
- Способ применения и дозы. Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы; длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза – 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжать, как это описано в случае угрозы аборта. Противопоказания. Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени, или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. Побочные реакции. При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению) Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону (круглосуточно) +380 44 498 60 80.
 Информация предназначена для специалистов и распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жвильнская, 110. Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

Abbott
 A Promise for Life

РЕПУБЛІКА УКРАЇНА
 ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

www.reproduct-endo.com.ua №5 (13) / ноябрь 2013 ISSN 2309-4117

РЕПУБЛІКА УКРАЇНА
 ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

37

RU-UA-DUP-29 (02/13)

Th₂-лимфоцитов, преобладание регуляторных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10). Из всего ряда прогестагенных препаратов, применяемых во время беременности, доказанным воздействием на увеличение продукции PIBF обладает только дидрогестерон.

Для правильной половой дифференцировки плода принципиальное значение имеет взаимодействие с андрогеновыми рецепторами эндогенных андрогенов (у плода мужского пола). **Для применяемого во время беременности гестагена принципиальное значение имеют высокая селективность препарата и полное отсутствие взаимодействия препарата или его метаболитов с рецепторами к тестостерону или эстрогенам, т.е. полная предсказуемость его действия.** Если будут связаны андрогеновые рецепторы, собственный эндогенный тестостерон не работает, что ведет к развитию аномалий репродуктивной системы [40].

Применение неселективных прогестинов, повышенных доз прогестинов, метаболиты которых преобразуются в агонисты андрогеновых или эстрогенных рецепторов и активируют не прогестероновые рецепторы, приведет к вмешательству в экспрессию около 2 400 генов, в то время как для поддержания беременности прогестерон активирует только 1 800 генов. **Селективность взаимодействий прогестинов со стероидными рецепторами – фундаментальный фактор, определяющий спектр побочных эффектов препарата.**

Дидрогестерон не приводит к активации рецепторов андрогенов вследствие специфической адаптации всей структуры стероид-связывающего домена рецепторов к молекуле дидрогестерона [44].

Имеет также большое значение доза препарата. Прогестерон при избыточном его употреблении неизбежно будет вызывать побочные эффекты. Это обусловлено тем, что прогестерон является основным промежуточным продуктом в синтезе практически всех остальных стероидных гормонов и, прежде всего, андрогенов и эстрогенов. Следовательно, высокие его дозы будут увеличивать риск развития нарушений развития плода вследствие систематических нарушений экспрессии генов.

Парадоксально, но в повышенном количестве даже так называемый натуральный прогестерон будет вызывать побочные эффекты потому, что прогестерон – основа синтеза всех остальных стероидов, и его метаболиты неизбежно будут активировать и андрогенные, и эстрогенные рецепторы [40]. Побочные эффекты при использовании высоких доз прогестерона неизбежны. **Назначение прогестерона в дозе 600–1000 мг/сутки является нарушением всех фармакологических и этических норм** [41,42].

Дидрогестерон отличается от других гестагенов своими метаболитами: дидрогестерон – 20-дигидродидрогестерон; микронизированный прогестерон – прегнандиол, прегнанолен; 17-гидроксипрогестерон – 20α-дигидропрогестерон [40]. Чем больше метаболитов, тем больше риск побочных эффектов. Важным моментом в фармакокинетике дидрогестерона является отсутствие 17-гидроксилирования, и это одна из причин отсутствия у препарата андрогенной активности [43].

Терапевтическое действие дидрогестерона связано с рядом его фармакологических эффектов. Одним из наиболее значимых, повторяющих действие эндогенного прогестерона, является иммунный механизм: дидроге-



стерон усиливает биосинтез PIBF лимфоцитами и децидуальной тканью, тем самым блокируя активность субпопуляции натуральных киллеров, Th₁-клеток, обеспечивая Th₂-цитокиновый ответ, направленный на сохранение беременности. Увеличение биосинтеза PIBF индуцирует преимущественную продукцию ассиметричных антител, неспособных к разрушению антигенов плодного яйца. Исследования, проведенные в Венгрии J. Zchekeres-Barto, запатентованны и касались из группы гестагенов только дидрогестерона [2, 14, 15, 16, 44].

Следующее важное свойство дидрогестерона – стимуляция выработки оксида азота (NO) [45, 46]. Исследовано действие нескольких прогестагенов на индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота в клетках эндотелия человека. Дидрогестерон в качестве монотерапии или в комбинации с эстрогеном имели нейтральное действие на синтез и активность NO а также экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота. Стабильный метаболит дигидродидрогестерона имеет аналогичное эндогенному прогестерону действие, усиливая экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и индуцируя быструю активацию фермента путем регуляции внеклеточной сигнально-регулируемой киназы митогенактивируемого протеинкиназного каскада. Дидрогестерон также усиливает индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота с помощью эстрадиола [14, 15, 17, 45, 46].

Эта способность дигидродидрогестерона открывает заманчивую перспективу использовать его в профилактике таких осложнений гестации, как преэклампсия, плацентарная дисфункция. Первые выполненные исследования по предупреждению преэклампсии с применением дидрогестерона с ранних сроков показали снижение ее частоты до 3,9% [50, 51] по сравнению с 8,8% в группе контроля, и значительное улучшение показателей иммунограммы [46–49].

В мире накоплен большой клинический опыт эффективного применения дидрогестерона при привычном невынашивании, вызванном разными причинами, где лютеиновая недостаточность может быть вторичной [1, 50, 51].

В настоящее время **дидрогестерон в акушерстве применяется при следующей патологии** [1]:

1. Привычное невынашивание, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы: на этапе подготовки к беременности в течение 2–3 циклов фемостон 2/10 в течение цикла с Дуфастоном® по 10 мг 2 раза/сутки с 14-го дня цикла. Терапия Дуфастоном® 10 мг 2 раза/сутки продолжается при наступлении беремен-

ности до 20-й недели; особенно важна поддержка Дуфастоном® в период 5–9-й недель. При симптомах угрозы прерывания в первые сутки дидрогестерон применяется одномоментно 40 мг и по 10 мг три раза через 6 часов (40 мг + 10 мг + 10 мг + 10 мг), в последующие дни 10 мг 3 раза/сутки до исчезновения симптомов угрозы с переходом на 10 мг 1 раз/сутки до 20-й недели [1].

2. Привычное невынашивание, обусловленное хроническим эндометритом. При подготовке к беременности – дидрогестерон с 14-го по 26-й день цикла, 2–3 цикла, продолжить во время беременности 10 мг 2 раза/сутки [1, 34].

3. Привычное невынашивание, обусловленное тромбофилией – дидрогестерон 10 мг 2 раза/сутки до 16-й недели [1].

4. Привычное невынашивание, связанное с сенсбилизацией к прогестерону – 10 мг 2 раза/сутки [1, 51].

5. Невынашивание, связанное с аллоиммунными нарушениями – 2–3 цикла на этапе подготовки и 10 мг 2 раза/сутки до 16 недель [1].

6. Угроза прерывания с наличием ретрохориальной гематомы – 10 мг 3–4 раза/сутки до остановки кровотечения с последующим уменьшением дозы до 10 мг 2 раза/сутки [1, 50].

Отсутствие у дидрогестерона минералокортикоидного эффекта снижает вероятность задержки натрия и развития отеочного синдрома, тогда как 11-дезоксикортикостерон, один из метаболитов прогестерона, проявляет минералокортикоидный эффект [2].

Дидрогестерон не влияет на гемостазиологические показатели. Параллельно с этим происходит релаксация сосудов за счет оксида азота, профилактика эндотелиальной дисфункции, снижается риск тромбообразования и развития других сосудистых нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, которые запускают порочный патофизиологический круг, приводящий к развитию преэклампсии. Назначение дидрогестерона на ранних сроках беременности, когда формируются механизмы позднего гестоза, предупреждает плацентарную дисфункцию и преэклампсию.

Об эффективности дидрогестерона в акушерской практике сообщается в нескольких систематических кокрановских обзорах, отдельных публикациях, в которых анализируют результаты рандомизированных исследований [53]. В проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 430 пациенток с индуцированной беременностью, поддержка лютеиновой фазы проведена в одной группе микронизированным прогестероном (600 мг/сутки), в другой группе – дидрогестероном 20 мг/сутки. В I группе беременность прервалась у 8,3%, во II – у 7,6%, роды живыми



Для применяемого во время беременности гестагена принципиальное значение имеют высокая селективность препарата и полное отсутствие взаимодействия препарата или его метаболитов с рецепторами к тестостерону или эстрогенам

детьми завершили в I группе – у 22,8%, во II – у 24,1% женщин. При практически одинаковой эффективности автор публикации считает предпочтительным дидрогестерон из-за низкой дозировки, хорошей переносимости, перорального способа применения [53].

В систематическом обзоре 2008 г. [54, 55] анализируются 4 исследования, где сравнивались разные гестагены: прогестерон [57], медроксипрогестерон, гидроксипрогестерона капроат [58] и дидрогестерон с плацебо или отсутствием терапии при привычном невынашивании: более высокие результаты достигнуты при применении дидрогестерона [52].

В систематический Кокрановский обзор 2011 г. [59] были включены рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивали прогестаген с плацебо, отсутствием лечения или любой другой терапией, применяемой для лечения угрозы невынашивания. В обзор включены 4 исследования (421 пациентка). Применялся дидрогестерон 20 мг/сутки [60], дидрогестерон 40 мг однократно, затем 10 мг 2 раза/сутки [61], прогестерон в вагинальных суппозиториях 25 мг 2 раза/сутки, прогестерон в виде вагинального геля [62] 90 мг/сутки [63]. Авторы сделали вывод об эффективности лечения угрозы выкидыша: «данные не свидетельствуют об увеличении количества артериальной гипертензии, связанной с беременностью, родовых кровотечений, неблагоприятного влияния на мать; риск развития врожденных аномалий у новорожденного не увеличен».

Большой интерес представляет систематический кокрановский обзор M. Van der Linden и соавт. в 2012 г. [64], публикация которого занимает 66 страниц. В обзоре представлен анализ применения гестагенов в разных сочетаниях, разных путях введения в 6 клинических группах общей численностью 16 327 человек для поддержки лютеиновой фазы в репродуктивных циклах. Исследования проводились в Нидерландах, Новой Зеландии, Великобритании. В I группе (746 женщин) сравнивали эффект хориогонина с плацебо без лечения – лучшие результаты получены в группе с хориогонином, однако в этой группе была высокой частота синдрома гиперстимуляции яичников. Во II группе (875 женщин) доказано преимущество прогестерона по сравнению с группой без лечения. В III группе (2 117 человек) прогестерон сравнивался с хорионическим гонадотропином человека и с их сочета-

нием: лучший эффект достигнут в группе прогестерона. В IV группе (1 571 женщина) сравнивался эффект прогестерона и сочетания прогестерон + эстрогены трансдермальные. Сочетание гормонов было более эффективным. В V группе (1 646 женщин) при сравнении эффектов прогестерон и прогестерон + агонисты рилизинг-гонадотропных гормонов лучший результат оказался при сочетанном применении гормонов. В VI группе (32 публикации, 9 839 пациентов) сравнивались эффекты при различных путях введения прогестерона (внутримышечно, *per os*, вагинально, ректально), эффект микронизированного прогестерона и синтетического прогестерона/дидрогестерона [65–67]. Дидрогестерон оказался более

эффективным для поддержки лютеиновой фазы в силу его более высокой биодоступности [68], исходы беременности были достоверно лучше при назначении дидрогестерона (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96), чем при применении микронизированного прогестерона (ОР 4,39; 95% ДИ 1,28–15,01). Авторы сделали вывод о значительных преимуществах синтетического прогестерона по сравнению со всеми исследуемыми вариантами лечения.

Новые интересные данные были озвучены в сообщениях на XV Конгрессе Международного общества гинекологов-эндокринологов (ISGE), состоявшемся в марте 2012 г. во Флоренции. В докладе R. Sitruk-Ware, M. Schumacher, M. El-Etr, A. Yhoumari (США, Франция) «Прогестины и регенерация миелиновых волокон» сообщено, что:

- гестагены увеличивают выживаемость нейронов, синтез миелина олигодендроцитами;
- экспериментально подтвержден нейропротекторный эффект прогестерона и некоторых прогестинов;
- независимо от клинического профиля гестагены влияют на синтез нейростероидов;
- рецидивы рассеянного склероза во время беременности встречается реже, чем вне беременности, и чаще встречаются сразу после родов. Лечение прогестероном во время беременности значительно улучшает течение заболевания;
- доказано, что прогестерон вырабатывается как периферическими эндокринными железами, так и синтезируется локально в мозге плода;
- в мозге плода прогестерон метаболизируется в нейроактивные стероиды.



Рафаэль Санти «Беременная женщина»

J. Szekeres-Bartho сообщила о новых данных, касающихся роли PIBF:

- релаксация матки во время беременности обеспечивается не столько уровнем прогестерона, сколько уровнем PIBF;
- PIBF ингибирует синтез арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов, снижая концентрацию простагландинов, тем самым угнетая сокращения матки;
- под влиянием стресса снижается продукция PIBF. При лечении дидрогестероном снижается продукция abortогенных цитокинов, даже при воздействии стрессовых факторов, уровень PIBF увеличивается до физиологической нормы.

В сообщении А. Janesh и соавт. (Индия) проведено сравнение эффекта перорального дидрогестерона с гелем прогестерона и микронизированным прогестероном для поддержки лютеиновой фазы в рандомизированном клиническом исследовании у 1 373 пациенток, подвергшихся экстракорпоральному оплодотворению [69]. Отмечено, что даже в группе с очень неблагоприятным прогнозом исхода беременности при лечении дидрогестероном отмечался самый низкий уровень невынашивания беременности.

В двух многоцентровых (Австрия, Нидерланды, Великобритания) плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях действия вагинального микронизированного прогестерона [65–67] показано отсутствие его эффекта в профилактике преждевременных родов при двойнях.

Применение дидрогестерона было одобрено специальными заключениями правления Ассоциации акушеров-гинекологов Украины (2010) и правлением Российского общества акушеров-гинекологов (2010), которое «основывается на результатах международных российских исследований по применению дидрогестерона во время беременности, данных 50-летнего международного и российского опыта использования препарата в клинической практике».

Для каждого специалиста вопрос безопасности применяемой лекарственной терапии во время беременности является основополагающим. Существуют разные точки зрения относительно безопасности прогестинов для плода.

В работе И.В. Кузнецовой и соавт. [68], которая, по сути, является обзором литературы, показано, что применение микронизированного прогестерона во время беременности приводит к увеличению риска гипоспадии. Половое и физическое развитие девочек, матери которых получали дидрогестерон, проходит в пределах возрастных норм.

В Кокрановском мета-анализе [69], включившем 14 исследований, соответствующих критериям отбора, в трех из них указано на негативное влияние препарата прогестерона на плод. Исследования проводились с использованием прогестерона по 25 мг внутримышечно (Британия, Swyer, 1953); вагинальных суппозиторий прогестерона 25 мг 2 раза/сутки (Германия, Gerhard, 1987); гидроксипро-

гестерона 500 мг/неделю внутримышечно (Нидерланды, Reijnders, 1988). По мнению авторов, данные случаи были признаны статистически незначимыми.

Целью исследования, проведенного в различных штатах США с октября 1997 по декабрь 2000 г., явилось определение риска развития гипоспадии на фоне применения прогестинов [70]. В анализ «случай-контроль» включены 502 случая диагностированной гипоспадии II–III степени («случай») и 1 286 мальчиков, родившихся без мальформации («контроль»). Препараты прогестинов, которые принимали женщины, включали контрацептивы, гель или крем, вагинальные суппозитории, прометриум (препарат прогестерона), медроксипрогестерона ацетат и другие препараты прогестерона (неуточненные). 42 матери из группы «случай» (8,4%) и 31 мать из группы «контроль» (2,4%) сообщили о применении прогестина во время беременности после зачатия в сроке от 4 до 14 недель (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,3–6,0). Для 10 «случаев» и 13 «контролей», которые не сообщали о каких-либо процедурах, связанных с фертильностью или каком-либо лечении помимо прогестинов, ОШ составило 2,2, 95% ДИ был равен 1,0–5,0. Данное исследование установило, что применение прогестинов во время беременности ассоциировалось с повышением риска развития гипоспадии II–III степени. В США во время проведения названного популяционного исследования (1997 г.) препарат Дуфастон® не был зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA).

В заключение следует сделать **выводы**:

- прогестины являются эффективными в профилактике привычного невынашивания, лечении угрозы прерывания беременности, связанной с лютеиновой недостаточностью;
- дидрогестерон – высокоселективный прогестин, обладающий иммуномодулирующим эффектом через продукцию PIBF – фактора, предупреждающего отторжение плодного яйца, способствующего нормализации кровотока в фетоплацентарном комплексе, предупреждающего плацентарную дисфункцию, преэклампсию через продукцию оксида азота;
- дидрогестерон может применяться на этапе подготовки к беременности, на ранних сроках и до 20-й недели беременности;
- в рекомендуемых дозах дидрогестерон совершенно безопасен для плода и матери, побочные эффекты не зарегистрированы.
- не рекомендуется назначать прогестины без показаний, шаблонно;
- не следует назначать несколько прогестинов сразу; необходимо помнить, что большие дозы препаратов опасны для плода;
- не рекомендуется сохранять первую беременность в сроке до 10-ти недель, если причина ее прерывания неизвестна.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.
Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: 000 «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
Sidelnikova VM, Sukhikh GT
Miscarriage: Guidelines for practitioners. – Moscow: 000 «Medical Information Agency», 2010. – 536.
2. Репина М.А.
Дидрогестерон-прогестерон успешной беременности // Гинекология. – 2001. – № 2, Т. 13. – С. 25–35.
Repina MA
Didrogesteron-progesterone successful pregnancy // Gynecology. – 2001. – № 2, Т. 13. – P. 25–35.
3. Salazar EL, Calzada L
The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and nabitual abortion. Gynecol. Endocrinol. 2007. № 23, (4). p. 222–225.
4. Николов Н.С., Енчев Е.М., Гевев П.В., Докумов С.И., Вырбанов В.Г.
Лабораторная, функциональная и рентгенологическая диагностика в акушерстве и гинекологии. – София: «Медицина и физкультура», 1964. – 428 с.
Nikolov NS, Enchev EM, Genev PV, Documov SI, Vyrbanov VG
Laboratory, functional and radiological diagnostics in obstetrics and gynecology. – Sofia: «Health and Physical Education», 1964. – 428 p.
5. Labeta MO, Margni RA, Leoni J, Binaghi RA
Structure of asymmetric non-precipitating antibody. Immunology 1986; 57: 311–7.
6. Fanchin R, Fridman R
Human Chorionic gonadotropin: Does it affect human endometrial morphology in vivo? – Sem. Reproductive Med. – 2001. – V 19(1) – P. 31–35.
7. Милку Шт.-М., Мустер А.Д.
Гинекологическая эндокринология. – Изд. АСРР, 1973. – 484 с.
Milku Sht-M, Muster AD
Gynecological endocrinology. – Ed. ASRR, 1973. – 484 p.
8. Carp H
A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gyn. Endocr., 2012, Early Online: 1–8.
9. Fillicori M et al.
Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsative progesterone secretion – J.Clin. Invest., 1984, 73, 1638.
10. La Marca A, Morgante G, De Leo V
Human chorionic gonadotropin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion Obstet. Gynecol. 1998; 92: 206–211.
11. Florio P, Luisi S, D'Antona D, Severi FM Rago G
Petraglia F Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. Fertil. Steril 2004; 81: 468–470.
12. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, Romer T
Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. Eur J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 97:168–173.
13. Fiegler P, Katz M, Kaminski K Rudol G
Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. J. Reprod. Med. 2003; 48; 982–988.
14. Szekeres – Bartho J, Kilar F, Falkay G et al.
Progesterone – treated limphocytes of healthy pregnant women release, a factor inhibiting, cytotoxicity and prostaglandin synthesis. Am, J Reprod Immunol 1985; 9: 15–19.
15. Szekeres – Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szeredayl
Progesterone as an immunomodulatory molecule. Jnt. Immunopharmacol 2001; 1(6): 1037–1048.
16. Schindler AE
Immunology and progestins in pregnancy. Gynecol. Endocrinol 1999; 13 (Suhh I/4); 47–50.
17. Шиндлер А.
Прогестагенные эффекты дидрогестерона // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 138–144.
Schindler A
Progestogen effects of dydrogesterone // Women's Health. – 2011. – № 3 (59). – P. 138–144.
18. Schindler AE
Endocrinology of pregnancy: consequences for the diagnosis and treatment of pregnancy disorders. J.Steroid Biochem Mol Biol; 2005; 97; 386–8.
19. Зильбер А.П., Шифман М.Н.
Акушерство глазами анестезиолога. «Этюды критической медицины», Т. 3. – Петрозаводск: ПГУ, 1997. – 397 с.
Silber AP, Schiffman MN
Obstetrics by anesthesiologist view. «Etudes of critical medicine», Vol. 3. – Petrozavodsk: PGU, 1997. – 397 p.
20. Bacq X, Saney T, Brechot MC et al.
Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 1997; 26: 358–64.
21. Nyberg S, Backstrom T, Zingmark E et al.
Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and GnRG agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome Gynerocol Endocrinol 2007.: 23: 257–266.
22. Andreen L, Bixo M, Sundstom-Poromaa I et al.
Progesterone effects during sequential H RT. Eur. J Endocrinol 2003; 148–571–7
23. Andreen L, Sundstom-Poromaa J Bixo M et al.
Relationship between allopregnanolone and negative mood in postmenopausal women taking sequential HRT with vaginal progesterone. Psychoneuroendocrinol 2005; 30: 212–24.
24. Клийгуненко О.М., Волков О.О., Ветошка І.О., Луценко В.В.
Вплив вагітності на когнітивні функції. Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2013. – № 1 Д. – С. 70–73.
Klyhunencko AN, Volkov AA, Vetoshka IA, Lutsenko VV
Effect of pregnancy on cognitive function. Pain, pain relief and intensive therapy. – 2013. – № 1 D. – P. 70–73.
25. Daya S
Luteal support. Maturitas 2009; 65: 29–34/
26. Working Group NHO, 1984.
Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: 00Н «Мед. инф.агентство» 2010. – 536 с.
27. Schindler AE
Differential effects of progestins. Maturitas 2003; 46; 83–5.
28. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон від 14.12.2012. Instructions for medical use of Duphaston from 14/12/2012.
29. Магдик І.В.
Дуфастон в акушерсько-гинекологічній практиці. Медичинська відповідальність компанії // Здоров'я України. – 2012. – № 2 (6). – С. 5.
Magdik IV
Duphaston in obstetrics and gynecology practice. Medical liability // Health of Ukraine. – 2012. – № 2 (6). – P. 5.
30. Arck PC, Rucke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM et al.
Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. Reprod Biomed Online 2008; 17: 101–113.
31. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R
Risk factors for first trimester misscariage – results from a UK-population-based casecontrol study. BJOG 2007; 114: 170–186.

32. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT Risk factor for spontaneous abortion in early symptomatic first trimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 993–999.
33. Achiron R, Tadmor O Mashiach S Heart rate as a predictor of first trimester spontaneous abortion after ultrasound proven viability. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 330–334.
34. Oates Whitehead RM, Haas DM Carrier Jak Progesteron for preventing miscarriage (Review), 2007 The Cochrane Collaboration Published by John Wiley a Sons, Ltd
35. Радзинский В.Е. Парадоксы привычного невынашивания беременности. Научные материалы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2012) // *Status Praesens*. – 2012. Radzinsky VE Paradoxes of recurrent miscarriage. All-Russian Scientific Research materials and practical seminar «The reproductive potential of Russia: Siberian reading» (Novosibirsk, 2012) // *Status Praesens*. – 2012.
36. Прогестерон Компендиум «Лекарственные препараты». – 2006. – Т.1, Л-1145, С. 242.а. Инструкция для медичного застосування препарату Утрожестан від 27.11.2008. Instructions for medical use of Utrogestan from 27.11.2008. Progesterone Compendium «Drugs.» – 2006. – Volume 1, L-1145, P. 242.а.
37. Meis PJ Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348–2379–85.
38. Demirkiran M, Aslan K, Bicakci S, Bozdemir H, Ozeren A Trasient parkinsonism: induced by progesterone of pregnancy *Mov. Disord* 2004; 19: 1382–4.
39. Lanzetta P, Crovato S, Pirracchio A, Bandello F Retinal arteriolar obstruction with progesterone treatment of threatened abortion. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 667–8.
40. Van Amsterdam PH, Overmans H, Scherpenisse PM et al. Dydrogesterone: Metabolism in man. *Eur J. Drug Metab Pharmacokinet* 1980; 5: 173–184.
41. Сухих Г.Т., Громова О.А, Торшин И.Ю. и др. Невынашивание беременности. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дуфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. // *Проблемы репродукции*. – 2010. Sukhikh GT, Gromova OA, Torshin IY et al. Miscarriages. Molecular mechanisms of dydrogesterone (Duphaston). Genome-wide study of transcriptional effects of progesterone, androgen and estrogen receptors. // *Problems of reproduction*. – 2010.
42. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А., Юргель И.С., Галдицкая С.А. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дуфастона). Часть 1. Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики // *Проблемы репродуктологии*. – 2010. Sukhikh GT, Torshin IY, Gromova OA, Yurhel IS, Galditskaya SA Molecular mechanisms of dydrogesterone (Duphaston). Part 1. Study of the selectivity of the interaction of dydrogesterone with progesterone receptors by molecular mechanics // *Problems of reproduction*. – 2010.
43. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 1–2: 171–180/
44. 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.
45. Simoncini T et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20 α – dihydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertility and Sterility*. Vol.86 Suppl 3, October 2006, 1235–1242.
46. Simoncini T Genazzani AR Raloxifen acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via an activation of endothelial nitric oxide synthase *J Clin. Endocrinol Metab* 2000; 85: 2966–9.
47. Маричереда В.Г. Преэклампсия: иммуногенетичні детермінанти патогенезу, діагностики та прогнозування. – Автореф. дисс. ... Одеса, 2013. Marichereda VG Preeclampsia: immunogenetic determinants of of pathogenesis, diagnosis and prognosis. – Author. diss. ... Odessa, 2013.
48. Nagornaya V, Marichereda V Early prophylaxis of preeclampsia in women at rick for changes in spiral arteries. *Cnina journal of Modern Medicine* 1005-8982 (2011) 23–33. 35–06/
49. Подольський В.В. і співавт. Профілактика преэклампсії шляхом корекції прогестеронової недостатності в першому триместрі вагітності. – Інформаційний лист, Київ, 2011. Podolsky VV et al. Prevention preeclampsia by correcting of progesterone deficiency in the first trimester. – Newsletter, Kyiv, 2011.
50. Пелинеску-Ончул Димитрия Применение дидрогестерона в лечении субхориальной гематомы // *Гинекология*. – 2008. – Т.10, № 2. Pelinesku-Onchul Dimitriya Dydrogesterone in the treatment of subhorial hematoma // *Gynecology*. – 2008. – Vol.10, № 2.
51. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсбилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // *Проблемы репродукции*. – 2007. – С. 95–98. Gladkova KA, Menzhinsky IV, Sukhikh GT, Sidelnikova VM Role of sensitization to progesterone in recurrent miscarriage clinic // *Problems of reproduction*. – 2007. – P. 95–98.
52. EL-Zibdeh MY Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Naturitas* 2009; 65 Suppl 1: 543–6.
53. Chakravarty BN, Schirazee HH, Dam P Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology HRT cycles. *J. Steroid. Biochem Molecul Biol* 2005; 97(5): 416–30.
54. Luteal phase support for assisted reproduction cycles (Review) Copyright (c) 2012 The Cochrane Collaboration Published by John Wiley. Soks, LTD (Van der Linden M, Buckingham V., Farguhar C., Kremer GAM., Metwally M.).
55. Haas DM Ramsey P.S. Progesteron for preventing miscarriage. *Cochrane Databasa Syst Rev* 2008; (2): CD003511. 1.
56. Swyer YL, Daley D Progesteron implantation in habitual abortion. *Br. Med J* 1953; 1: 1073–1077.
57. Goldzieher JW Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *YAMA* 1964; 198: 651–654.
58. Le Vine L Habitual abortion. A controlled study of progestational therapy. *West J Syrg Obstet Gynecol* 1964; 72: 30–36.
59. Wahabi HA, Fayed AA Esmaeil SA, Al Zeidan RA Progesteron for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, is sue 12 № 6 CD 005943. DOI:10.1002|14651858. CD 005943. pub.4.

60. EL-Zibden MY

Dydrogesterone in the reductin of recurrent spontaneous abortion. J Steroid Biochem Molecul Biol 2005; 97: 435–8/

61. Pandian RU

Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas 2009; 65 Suppl S 47–50.

62. Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B

Double blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. Biologid Research in Pregnancy and Perinatology 1987; 8: 26–34.

63. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC et al.

Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Annals of the New York Academy of Sciences 2004; 1034: 200–10.

64. Van der Linden M, Buckingham K, Farguhar C, Kremer GAM, Metwally M

Luteal phase support for assisted reproduction cycles (Review). Copurighto 2012 Nhe Cochrane Collaboration Published by John Wiley & Sons, Ltd. Cochrane review prepared and maintained by the Cochrane Collaboration and published in Cochrane Library 2012, issue 8.

65. Rode L, K.Klein, KH Nicolaides, E Krampe-Bettelheim, A Tobor

Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronizead progesterone. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38; 272–280.

66. K. Klein, L.Rode et al.

Vaginal micronized progesterone and risk preterm delivery in high-risk twin pregnancy; secondary analysis, of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 281–287.

67. Wanesh Ashalatha

Nishant Chakravotry et al. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal supprt in 1373 women undergoing in vitro fertilization: a randolomized clinical study. Fertil Steril 2011;95;1961–5.

68. Кузнецова И.В., Геппе Н.А., Григорян А.Н.

Гормональная терапия во время беременности и ее влияние на потомство // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 45–49.

Kuznetsova IV, Geppe NA, Grigoryan AN

Hormone therapy during pregnancy and its effects on the offspring // Questions of Practical Pediatrics. – 2012. – Т. 7, № 3. – P. 45–49.

69. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK

Progesteron for preventing miscarriage (Review) 2007 The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2007, issue 4.

70. Suzar L, Carmichael et al.

Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. Arch. Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 957–962.



ЕНДОГЕННИЙ ПРОГЕСТЕРОН І ПРОГЕСТИНИ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ, У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ

В.Ф. Нагорна, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

У механізмах благополучного настання, перебігу та завершення вагітності основна роль належить прогестерону. В акушерській практиці для підтримки вагітності при дефіциті прогестерону призначаються аналоги прогестерону – прогестини. В Україні для цього застосовуються: прогестерон, мікронізований прогестерон, дідрогестерон. Аналіз віддалених результатів застосування гестагенів під час вагітності, що витримує критерії науково-доказової медицини, з усіх гестагенів проведений тільки щодо дідрогестерону. Основне показання для застосування дідрогестерону в акушерській практиці – лікування і профілактика невиношування вагітності.

Ключові слова: вагітність, невиношування вагітності, прогестерон, дідрогестерон.

ENDOGENOUS PROGESTERONE AND PROGESTINS IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY, IN PREVENTION AND TREATMENT OF ITS COMPLICATIONS

V.F. Nagornaya, MD, professor of the Obstetrics and Gynecology Department number 1, Odessa National Medical University

Progesterone has the main role in the mechanisms of successful pregnancy. In obstetric practice to support the pregnancy with a deficit of progesterone progestins (progesterone analogues) are used. In obstetric practices in Ukraine progesterone, micronized progesterone, dydrogesterone are used. Analysis of long-term results of administration of progestogens during pregnancy, enduring the criteria of evidence-based medicine, was performed only for dydrogesterone. The main indication for the dydrogesterone use in obstetric practice is a treatment and prevention of miscarriages.

Key words: pregnancy, miscarriage, progesterone, dydrogesterone.