



ФГУ «НЦАГиП  
им. В.И. Кулакова»,  
Москва

Российская  
ассоциация  
гинекологов-  
эндокринологов

## Проблемы невынашивания беременности: многогранная роль прогестерона

Д. м. н. Л.А. МАРЧЕНКО, к. м. н. Л.М. ИЛЬИНА

*Обсуждается проблема привычного невынашивания беременности. Показано, что нарушение имплантации плодного яйца происходит вследствие дефекта лютеиновой фазы. Анализируются данные, свидетельствующие об эффективности применения прогестерона с целью поддержки лютеиновой фазы у пациенток с привычным невынашиванием.*

**П**ривычное невынашивание (ПН) – это потеря трех и более наступающих подряд беременностей на сроках до 20 недель гестации. В исследованиях показано, что, если все зачатия принять за 100%, успешная имплантация происходит в 73%, беременность диагностируется в 57%, плодная стадия достигается в 51% и в целом показатель живорождения составляет только 50% от всех зачатий. Из этих данных ясно, что именно выкидыш (самопроизвольный аборт) любой этиологии чаще всего приводит к потере беременности. Подсчитанная ожидаемая вероятность невынашивания составляет 0,34%, а наблюдаемая в действительности – 0,8–1%. Таким образом, примерно у 1% супружеских пар будет наблюдаться ПН. Например, в Англии количество таких пар составляет 6 тыс., при этом экономические затраты на их лечение превосходят 100 млн фун-

тов стерлингов, не считая значительных моральных травм и психо-социальных последствий. Различают первичное невынашивание беременности, когда у женщины не было до этого ни одной беременности, закончившейся рождением живого плода, и вторичное невынашивание беременности в случае успешных беременностей в предшествующий период. Понятно, что прогноз более благоприятен в случае вторичного ПН.

### Патофизиология привычного невынашивания

Патофизиология ПН многообразна и включает плодные и материнские факторы. К первым относятся генетические факторы (2–5%) и нарушения развития плода, а к материнским факторам – анатомическая патология матки (10%), эндокринная дисфункция (10–17%), иммуноло-

гические причины (до 30%) и тромбофилические расстройства (13%). К сожалению, несмотря на широкое внедрение молекулярно-генетических исследований в программы обследования женщин, страдающих ПН, и проведение их предгравидарной подготовки, истинная причина смерти плода идентифицируется менее чем в 50% случаев. Полагают, что почти в 75% случаев причиной самопроизвольных абортов является нарушение имплантации плодного яйца вследствие какого-либо дефекта лютеиновой фазы. Согласно современным воззрениям, наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе – ключевой фактор, во многом определяющий течение последующей беременности. Так, риск повторного выкидыша возрастает после первого на 20%, после второго – на 28% и после третьего – на 43%. Чем выше число выкидышей, тем больше вероятность влияния какого-либо постоянного материнского фактора, а не случайно возникающего плодного фактора. В последние годы произошли значительные изменения репродуктивной модели, которой следуют женщины во всем мире, а именно, увеличилась доля женщин, рожающих в позднем репродуктивном возрасте. Например, в Великобритании с 1994 по 2008 г. прирост числа родов у женщин в возрасте 35–39 лет составил

62%, в возрасте 40–44 лет – 94% и, что особенно значимо, после 45 лет – 86%. Общеизвестно, что с увеличением возраста женщин процент выкидышей возрастает. Если у женщин в возрасте 20–24 года он составляет 10%, 30–35 лет – 22%, то у женщин в возрасте 40–44 лет – уже 50%, достигая 75% у женщин старше 45 лет, что во многом обусловлено неизбежным ростом генетических мутаций плода.

### **Привычное невынашивание – фактор риска многих нарушений и заболеваний**

Показано, что ПН является фактором риска бесплодия, а в случае наступления беременности – преэклампсии, внутриутробной задержки развития плода и недоношенности новорожденного. В этой связи интересные данные были опубликованы в декабре 2010 г. на сайте журнала Heart. В выполненном в Германии исследовании изучалась взаимосвязь между потерями беременности и риском инфаркта миокарда (ИМ) у женщин и было установлено, что потеря трех и более беременностей на ранних сроках коррелирует с показателем отношения рисков инфаркта миокарда (ИМ) (hazard ratio (HR) – 8,9 (95% ДИ 3,18–24,9)). После проведения корректировки на такие сердечно-сосудистые факторы риска, как курение, индекс массы тела и гипертензия, этот показатель оставался достаточно высоким – 5,06 (95% ДИ 1,26–20,29). Не было выявлено никакой корреляции между числом искусственных аборт и ИМ. Полученные результаты авторы объяснили существованием общих предрасполагающих факторов к развитию ПН и сердечно-сосудистых заболеваний, одним из которых может быть инфекционный фактор. Авторы исследования полагают, что ПН следует добавлять к таким специфическим для женщин факторам сердечно-сосудистого риска, как преэклампсия и синдром поликистозных яичников.

### **Роль прогестерона в патогенезе привычного невынашивания**

Прогестерон – ключевой фактор развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием происходит секреторная трансформация пролиферативного эндометрия и начинается синтез и секреция веществ, играющих важнейшую роль в подготовке эндометрия к инвазии трофобласта, обеспечивается «покой» матки за счет снижения синтеза простагландинов и окситоцина. В течение лютеиновой фазы высокий уровень прогестерона способствует превращению секреторной стромы эндометрия в высоко специализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы, что позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

#### *Дефицит прогестерона*

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) обычно характеризуется как отложенное по времени или нарушенное секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом. НЛФ является частой причиной не только бесплодия, но и потерь беременности на ранних сроках вследствие нарушения имплантации плодного яйца или преждевременного лютеально-плацентарного «перехода». Даже если концентрация прогестерона в плазме в норме, может отмечаться дефицит этого гормона на уровне эндометрия за счет нарушений на рецепторном уровне: снижение экспрессии прогестероновых рецепторов (у 25% женщин с ПН, по данным Тинь Чи Ли (Tin-Chiu Li) и соавт. [1]) или полиморфизм гена, кодирующего эти рецепторы (Андреас Швайкерт (Andreas Schweikert) и соавт. [2]). Таким образом, абсолютный или относительный дефицит прогестерона может являться «биологической» причиной самопроизвольных выкидышей в первом триместре беременности, в таких

случаях добавление прогестерона может быть потенциально эффективным.

#### *Роль прогестерона в иммуномодуляции беременности*

Плод представляет собой аллотрансплантат, при этом около 50% антигенов плода имеют отцовское происхождение. Наличие антифетальных, антиплацентарных и антиотцовских антител в сыворотке матери во время нормально развивающейся беременности говорит о том, что распознавание соответствующих антигенов не приводит к «отторжению» плодного яйца и не нарушает его развитие.

В последние годы появилось много работ, посвященных иммуномодулирующей роли прогестерона. В середине лютеиновой фазы цикла и при наступлении беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону. Т-хелперные лимфоциты (СД4+) под влиянием прогестерона начинают продуцировать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) (progesterone-induced blocking factor – PIBF), который ингибирует цитотоксичность натуральных киллеров (НК), принимающих активное участие в процессах децидуализации эндометрия, имплантации, роста и развития трофобласта. ПИБФ оказывает противобортное действие *in vivo* за счет стимуляции продукции цитокинов Th-2, и его содержание повышается с увеличением срока беременности. В своем проспективном исследовании Кристина Крузе (Christina Kruse) и соавт. [3] выявили у беременных с ПН нарушение баланса Th1/Th2, которое коррелировало с низким уровнем прогестерона. При снижении уровня прогестерона, связанного как с гормональными расстройствами, так и с нарушениями рецептивности эндометрия, увеличивается агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности. Таким образом, прогестерон об-

ладает иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью, поэтому играет важную роль в защите «инородного» плодного яйца от неблагоприятного влияния некоторых материнских иммунологических факторов. С этих позиций представляется оправданным использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы на ранних сроках беременности.

### *Регулирующее влияние прогестерона на процессы апоптоза, определяющего рост плаценты*

Плацентарная ткань содержит гетерогенную популяцию клеток, входящих в состав ворсинчатого цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и вневорсинчатого трофобласта (ВВТ). Клетки трофобластического эпителия образуют не только покров ворсин, но и располагаются отдельно в виде колонн или островков (его называют вневорсинчатым или периферическим). Этот трофобласт является гормонально активным и обеспечивает дальнейшее внедрение ворсин в эндометрий, активность которого зависит от апоптотической способности его клеток.

способные разрушать все составляющие элементы экстрацеллюлярного матрикса [4]. Хотя процесс контролируемой инвазии ВВТ в децидуальную ткань является ключевым процессом на ранней стадии развития плаценты, необходим для поддержания беременности на ранних сроках, молекулярные механизмы, вовлеченные в инвазию ВВТ в децидуальную ткань, до конца не ясны. Есть данные, говорящие о значении тиреоидного гормона и релаксина, однако, по-видимому, определяющую роль в этих процессах играет прогестерон.

В своей клинической работе Латура Ловли (Laurie P. Lovely) и соавт. [5] впервые показали, что для снижения процессов апоптоза, начинающихся уже с 26-го дня менструального цикла, следует назначать хорионический гонадотропин или прогестерон, поскольку последний может способствовать инвазии клеток ВВТ в децидуальную оболочку матки за счет угнетения апоптоза.

В клинической практике прогестерон давно используется для лечения угрожающего выкидыша, профилактики привычных выкидышей и для поддержки функции желтого тела в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Однако до сих пор было мало известно о молекулярных механизмах участия прогестерона в регуляции функции ВВТ. Свои физиологические эффекты этот гормон оказывает через взаимодействие с прогестероновыми рецепторами (ПР) – транскрипционными факторами, являющимися членами большого семейства структурно связанных генных продуктов – внутриядерных рецепторов. ПР экспрессируются во многих тканях в виде двух изоформ – ПР-А и ПР-В. В своей недавней экспериментальной работе Цзинь Лю (Jin Liu) и соавт. показали, что ПР-А и ПР-В присутствуют в линии клеток HTR-8/SV, которые могут служить моделью ВВТ клеток человека [6]. Прогестерон подавляет апоптоз в клетках ВВТ путем множественных молекулярно-клеточных ме-

ханизмов (ингибирования Fas и Fas-лиганда, каспазы-3 и экспрессии поли(ADP-рибозы) полимеразы (PARP), повышения экспрессии Bcl-2 в этих клетках). Таким образом, по-видимому, прогестерон может усиливать инвазию ВВТ в децидуальную ткань путем подавления процессов апоптоза клеток этого трофобласта.

### *Влияние прогестерона на маточно-плацентарный кровоток*

Прогестерон благоприятно влияет на гемостаз (вазодилатация) в эндометрии и стабильность маточно-плацентарных сосудов за счет воздействия на MMP. В своем недавно выполненном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании в параллельных группах с двойной маскировкой Кшиштоф Чайковский (Krzysztof Czajkowski) и соавт. [7] изучали эффект вагинального микроинизированного прогестерона в дозе 300 мг по сравнению с дидрогестероном в дозе 30 мг перорально ежедневно на маточно-плацентарное кровообращение у женщин с угрозой выкидыша. Было показано, что вагинальный прогестерон, но не дидрогестерон, значимо снижал пульсаторный индекс и индекс сопротивления спиральных артерий, являющихся маркерами адекватного маточно-плацентарного кровообращения, которые измерялись с помощью доплеровского УЗИ в течение 6-недельного наблюдения. Преимуществом трансвагинального пути введения прогестерона является отсутствие первичного пассажа через печень и непосредственное попадание в матку (первичный пассаж через матку).

Таким образом, к эффектам прогестерона, необходимым для зачатия и сохранения беременности, можно отнести ряд важнейших факторов:

- улучшение рецептивности эндометрия / секреторной трансформации эндометрия (синхронность созревания эндометрия и процесса имплантации);

*Абсолютный или относительный дефицит прогестерона может являться «биологической» причиной самопроизвольных выкидышей в первом триместре беременности, в таких случаях добавление прогестерона может быть потенциально эффективным.*

Человеческая плацента на ранних стадиях своего развития характеризуется инвазией ВВТ в децидуальную ткань, что приводит к прямому контакту между этими клетками и материнской кровью. Во время процесса инвазии клетки ВВТ экспрессируют матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой протеолитические ферменты, спо-

Повторяя  
совершенство  
природы



**«Утрожестан®»  
натуральный микронизированный  
прогестерон, формула которого на 100%  
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:  
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины  
и ее будущего малыша.**



- снижение сократительной активности миометрия (обеспечение «покоя» матки);
- обеспечение иммунологической толерантности;
- обеспечение контролируемой инвазии ВВТ в децидуальную ткань путем подавления процессов апоптоза в клетках этого трофобласта;
- улучшение маточно-плацентарного кровообращения;
- нейротропный эффект (формирование доминанты беременности).

## **Роль прогестерона в механизмах привычного невынашивания с позиций доказательной медицины**

В настоящее время большинство специалистов предпочитают использовать в своей работе наиболее достоверный с научной точки зрения материал, который в последние годы широко внедряется в практику как система доказательной медицины. Под понятием «доказательная медицина» подразумевается «сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений при оказании помощи конкретным больным». Согласно современным требованиям к подготовке такого рода обзоров, Юлия Шекерес-Барто

*Прогестерон может усиливать инвазию вневорсинчатого трофобласта в децидуальную ткань путем подавления процессов апоптоза клеток этого трофобласта.*

(Julia Szekeres-Bartho) и Юан Балаш (Juan Balasch) недавно провели поиск в базах данных PubMed и Cochrane за период 1968–2007 гг., при этом ключевыми словами служили: «прогестерон», «привычное невынашивание беременности», «цитокины», «натуральные киллеры» [8]. Авторы пришли к заключению, что прогестерон является ключевым гормоном для

создания подходящей внутриматочной среды для имплантации плодного яйца. Причиной ПН может стать сниженное образование прогестерона и/или отложенное секреторное превращение эндометрия в перимплантационный

*Прогестерон обладает иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью, поэтому играет важную роль в защите «инородного» плодного яйца от неблагоприятного влияния некоторых материнских иммунологических факторов.*

период. Прогестерон влияет также на иммунную систему путем модулирующего воздействия на синтез цитокинов и функцию НК. Необходима разработка стандартизированных лабораторных протоколов с целью выявления потенциальных «целей» для назначения прогестогена, а также проведение рандомизированных исследований с хорошим дизайном для получения доказательств пользы прогестерона в лечении ПН на современном уровне знаний.

Принимая во внимание трудности проведения исследований у беременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, понятно, почему до настоящего времени отсутствуют данные с наивысшим уровнем доказательности (А), которые бы свидетельствовали о целесообразности использования прогестерона с лечебной и профилактической целью у пациенток с ПН. Такого уровня данные существуют на данный момент только для медикаментозного лечения антифосфолипидного синдрома (аспирин + гепарин). Однако в мае 2009 г. было начато рандомизированное плацебоконтролируемое мультицентровое исследование PROMISE [PROgesterone in recurrent MISCarriage], которое продлится до мая 2012 г. и, как надеются исследователи, наконец-то позволит ответить на вопрос, которому уже 50 лет: «Снижает ли прогестерон процент выкидышей?». Основная цель исследова-

ния – проверка гипотезы, согласно которой введение препаратов прогестерона (Утрожестан в дозе 400 мг 2 раза в день в виде капсул) женщинам с ПН неясной этиологии, начатое как можно раньше при установленной беременно-

сти, но не позднее 6 недель и продолжаемое до 12 недель, увеличит количество случаев рождения живых младенцев по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

## **Заключение**

Проблемам невынашивания беременности отводится важнейшая роль в современной репродуктивной медицине. Дефекты имплантации плодного яйца могут приводить к гибели плода на всех сроках беременности. Помимо биологической идентичности, основанием для применения прогестерона с целью поддержки лютеиновой фазы у пациенток с ПН может служить снижение процессов апоптоза клеток ВВТ, что будет способствовать их успешной инвазии в децидуальную оболочку матки, а также достижение адекватного иммунного ответа на ранних стадиях беременности (иммуномодулирующий эффект). Нельзя забывать о снижении сократительной активности матки под влиянием прогестерона (токолитический эффект), благодаря ингибирующим эффектам на окситоцин и простагландины. Недавно начатые исследования, возможно, наконец-то позволят подвести научно обоснованную базу, необходимую для разработки практических рекомендаций с наивысшим уровнем доказательности (А) для лечения женщин с привычным невынашиванием беременности. 🍀



# Литература

Е.Л. ПЕШКО, Н.В. ВАРТАПЕТОВА

Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции: что нового?

1. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd edition. Geneva: WHO, 2004. <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm>.
2. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th edition. Geneva: WHO, 2009. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/family\\_planning/9789241563888/en/index.html](http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/family_planning/9789241563888/en/index.html).
3. Mohllajee A.P., Curtis K.M., Flanagan R.G., Rinehart W., Gaffield M.L., Peterson H.B. Keeping up with evidence: a new system for WHO's evidence-based family planning guidance // *Am. J. Prev. Med.* Vol. 28. 2005. № 5. P. 483–490.
4. Harris R.P., Helfand M., Woolf S.H., Lohr K.N., Mulrow C.D., Teutsch S.M., Atkins D. Current methods of the US Preventive Service Task Force: a review of the process // *Am. J. Prev. Med.* Vol. 20. 2001. № 3 (Suppl. 1). P. 21–35.
5. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Adapted from World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th edition. 2010. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/USMEC.htm>.
6. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., Olkin I., Williamson G.D., Rennie D., Moher D., Becker B.J., Sipe T.A., Thacker S.B. for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting // *JAMA.* Vol. 283. 2000. № 15. P. 2008–2012.
7. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians and Gynecologist. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London, 2005–2006.
8. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians and Gynecologist. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London, 2009.

Т.А. ОБОСКАЛОВА, О.Ю. СЕВОСТЬЯНОВА, Ю.А. ШАБАРЧИНА

Контрацепция – основной фактор профилактики аборт

1. Газазян М.Г., Лунева И.С., Смирнов А.М., Лебедев А.С. Медико-социальные и этические аспекты незапланируемой беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2001. № 1. С. 55–57.
2. Обоскалова Т.А. Оптимизация акушерско-гинекологической помощи для предотвращения репродуктивных потерь в крупном промышленном городе: Дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2005.
3. Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 400 с.
4. Прилепская В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем // *Гинекология.* 2005. Т. 7. № 4. С. 2–3.
5. Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009. Т. 8. № 2. С. 9–12.
6. Mulders T.M.T., Dieben T.O.M. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition // *Fertility and sterility.* Vol. 75. 2001. № 5. P. 865–869.
7. Timmer C.J., Mulders T.M.T. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring // *Clin. Pharmacokinet.* Vol. 39. 2000. № 3. P. 233–242.

Л.А. МАРЧЕНКО, Л.М. ИЛЬБИНА

Проблемы невынашивания беременности: многогранная роль прогестерона

1. Li T.C., Tuckerman E.M., Laird S.M. Endometrial factors in RM // *Hum. Reprod. Update.* Vol. 8. 2002. № 1. P. 43–52.
2. Schweikert A., Rau T., Berkholz A., Allera A., Daufeld S., Wildt L. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 113. 2004. № 1. P. 67–72.
3. Kruse C., Varming K., Christiansen O.B. Prospective, serial investigations of in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with RM // *Hum. Reprod.* Vol. 18. 2003. № 11. P. 2465–2472.
4. Murakoshi H., Matsuo H., Laoag-Fernandez J.B., Samoto T., Maruo T. Expression of Fas/Fas-ligand, Bcl-2 protein and apoptosis in extravillous trophoblast along invasion to the deciduas in human term placenta // *Endocr. J.* Vol. 50. 2003. № 2. P. 199–207.
5. Lovely L.P., Fazleabas A.T., Fritz M.A., McAdams D.G., Lessey B.A. Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 90. 2005. № 4. P. 2351–2356.
6. Liu J., Matsuo H., Laoag-Fernandez J.B., Xu Q., Maruo T. The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neo cells // *Mol. Hum. Reprod.* Vol. 13. 2007. № 12. P. 869–874.
7. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M., Szczecina R., Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy