

# Профилактика больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону

Е.Н. Носенко

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

В статье представлены современные литературные данные о роли дефективной глубокой плацентации в развитии больших акушерских синдромов, биодоступного прогестерона и его рецепторов в формировании плаценты и развитии беременности. Описаны механизмы развития резистентности к биодоступному прогестерону, приведена схема патогенеза недостаточности прогестеронового воздействия при беременности как одной из основных причин развития больших акушерских синдромов.

Освещены современные данные о развитии резистентности к биодоступному прогестерону в подростковом возрасте, при эндометриозной болезни, синдроме поликистозных яичников и идиопатической рецидивирующей потере беременности. Рассмотрены терапевтические возможности профилактики больших акушерских синдромов при резистентности к биодоступному прогестерону. Приведены данные исследований о применении высокоселективного прогестагена с повышенным аффинитетом к прогестероновым рецепторам дидрогестерона для профилактики больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону.

**Ключевые слова:** большие акушерские синдромы, дефективная глубокая плацентация, прогестерон, рецепторы прогестерона, резистентность к биодоступному прогестерону, подростковый возраст, эндометриозная болезнь, синдром поликистозных яичников, идиопатическая рецидивирующая потеря беременности, профилактика, дидрогестерон.

## Prevention of Great Obstetrical Syndromes in pregnant women with bioavailable progesterone resistance

O.M. Nosenko

The article presents modern literature data on the role of defective deep placentation in the development of great obstetrical syndromes, bioavailable progesterone and its receptors in the formation of the placenta and the development of pregnancy, mechanisms of development of resistance to bioavailable progesterone, and a scheme of the pathogenesis of progesterone deficiency during pregnancy as one of the main causes of great obstetrical syndromes.

Modern data on the development of resistance to bioavailable progesterone in adolescence, in patients with endometrioid disease, polycystic ovary syndrome and idiopathic recurrent pregnancy loss are presented. The therapeutic possibilities of prophylaxis of great obstetrical syndromes with resistance to bioavailable progesterone are described. Research data on the use of highly selective progestogen with increased affinity for progesterone receptors dydrogesterone for the prevention of great obstetrical in pregnant women with resistance to bioavailable progesterone are presented.

**Key words:** great obstetrical syndromes, defective deep placentation, progesterone, progesterone receptors, bioavailable progesterone resistance, adolescence, endometrioid disease, polycystic ovary syndrome, idiopathic recurrent pregnancy loss, prevention, dydrogesterone.

## Профілактика великих акушерських синдромів у вагітних з резистентністю до біодоступного прогестерону

Е.М. Носенко

У статті представлені сучасні літературні дані про роль дефективної глибокої плацентації у розвитку великих акушерських синдромів, біодоступного прогестерону та його рецепторів у формуванні плаценти і розвитку вагітності. Описані механізми розвитку резистентності до біодоступного прогестерону, наведена схема патогенезу недостатності впливу прогестерону під час вагітності як однієї з основних причин розвитку великих акушерських синдромів.

Висвітлені сучасні дані про розвиток резистентності до біодоступного прогестерону у підлітковому віці, при ендометріозній хворобі, синдромі полікістозних яєчників та ідіопатичній рецидивній втраті вагітності. Розглянуто терапевтичні можливості профілактики великих акушерських синдромів при резистентності до біодоступного прогестерону. Наведено дані досліджень про застосування високобіоселективного прогестагену з підвищеним афінитетом до прогестеронових рецепторів дидрогестерону для профілактики великих акушерських синдромів у вагітних з резистентністю до біодоступного прогестерону.

**Ключові слова:** великі акушерські синдроми, дефективна глибока плацентація, прогестерон, рецептори прогестерону, резистентність до біодоступного прогестерону, підлітковий вік, ендометріозна хвороба, синдром полікістозних яєчників, ідіопатична рецидивна втрата вагітності, профілактика, дидрогестерон.

Современная таксономия болезней в акушерстве основана на клинической симптоматике состояния матери и/или плода, а не на механизме болезни, ответственной за клинические проявления. Поэтому диагноз просто описывает клинический синдром без учета специфической этиологии. В 2009 г. Gian Carlo di Renzo (Италия) и Roberto Romero (США) предложили объединить акушерские синдромы, ответственные за высокую степень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, под термином «большие акушерские синдромы».

Большие акушерские синдромы представляют комбинацию симптомов и/или признаков, формирующих четкую

клиническую картину, указывающую на конкретное расстройство. Большие акушерские синдромы включают такие акушерские патологии, как:

- преэклампсия,
- синдром внутриутробной задержки роста плода,
- преждевременный разрыв плодных оболочек,
- преждевременные роды,
- внутриутробная гибель плода,
- рецидивирующая потеря беременности,
- преждевременная отслойка плаценты,
- макросомия плода [2].

**Роль дефективной глубокой плацентации в развитии больших акушерских синдромов**

Одним из основных общих этиологических факторов больших акушерских синдромов является дефективная глубокая плацентация. Ключевым процессом на ранней стадии беременности является цитотрофобластическая инвазия, обеспечивающая проникновение хориона в децидуализированный эндометрий и внутреннюю треть миометрия, формирование плаценты и возникновение гемохориального типа кровоснабжения эмбриона и плода. После контакта трофобласта и децидуа цитотрофобласты покидают трофобласт и попадают в стенку матки, где приобретают эндотелиальный и инвазивный интерстициальный фенотип. Эндотелиальный экстравиллезный трофобласт инфильтрирует кровеносные сосуды матки, особенно спиральные артерии/артериолы, и вытесняют эндотелий сосудов, инвазивный экстравиллезный интерстициальный трофобласт проникает в ткани децидуализированного эндометрия и внутренней трети миометрия.

В первые недели беременности экстравиллезный трофобласт закупоривает спиральные артерии, что, вероятно, предотвращает преждевременное начало кровотока в развивающейся плаценте, следовательно, защищает от раннего повреждения плаценты в результате окислительного стресса и потери плода. Однако, когда эмбрион переходит от гистотрофного к гемотрофному питанию после 10-й недели беременности, трофобластические пробки растворяются, и эндотелиальный слой спиральных артерий заменяется цитотрофобластом. Инвазия трофобласта происходит волнообразно: первая волна достигает максимума на 6–8-й неделе после оплодотворения, вторая волна активизируется на 16–18-й неделе гестации. Сположение специфических линий клеток трофобласта в пределах места плацентации точно определено. Аберрации в организации и поведении определенных популяций клеток трофобласта коррелируют с большими акушерскими синдромами [26, 34].

Спиральные артерии в эндометриально-миометральном интерфейсе при нормальной беременности претерпевают полное ремоделирование стенки, которое включает деградацию внеклеточного матрикса, потерю мышечно-эластических свойств, фибринозно-фибриноидное перерождение и внедрение экстравиллезного трофобласта в стенки сосудов с формированием интрамурального трофобласта [26]. При больших акушерских синдромах в подавляющем большинстве спиральных артерий регистрируется децидуальная васкулопатия с сохранением мышечно-эластической стенки, острыми атеротическими поражениями, медиальной гипертрофией и периваскулярными лимфоцитами [7, 28].

При нормальной беременности клетки экстравиллезного трофобласта мигрируют до средней трети миометрия, проникают в артериальную среднюю оболочку и эндотелий материнских спиральных артерий. Это приводит к дилатации и увеличению потока материнской крови при низком давлении в межворсинчатом пространстве с уменьшением скорости поступления крови в плаценту ( $-0,1$  м/с), что не травмирует нежные ворсины хориона формирующейся плаценты.

При беременности, затронутой большими акушерскими синдромами, глубина инвазии трофобласта уменьшается, практически завершается на уровне децидуальной оболочки, причем с меньшим количественным и качественным ремоделированием спиральных артерий. Кровь по нерасширенным спиральным артериям течет при более высоком давлении, более пульсирующим потоком, с увеличением скорости поступления крови в плаценту (1–2 м/с), что приводит к ее стрессу, изменяет плацентарное развитие и может приводить к нарушению развития плода [37].

Процент трансформированных артерий при больших акушерских синдромах резко снижен. По данным R. Romero

et al. (2011), количество нетрансформированных спиральных артерий при преждевременных родах в децидуальном сегменте плацентарной площадки в среднем составляет 13,1%, в децидуальном сегменте базальной пластины – 10,4%, тогда как в миометральном сегменте – 30,9%; при преэклампсии соответственно – 33,1%, 38,7% и 90,5% [30]. По данным С.А. Labagere et al. (2017), при больших акушерских синдромах регистрируется одинаково высокая доля плацент с отсутствием физиологического преобразования во всех спиральных артериях, которая является самой высокой при беременностях с малым для гестационного возраста плодом (90%), с преэклампсией (81,5%) и с внутриутробной гибелью плода (80%), и самой низкой при преждевременных родах (69,6%) [16].

Большие акушерские синдромы – полиэтиологические состояния. В их основе лежит гормональная дисрегуляция, сенсбилизация к половым гормонам, иммунологическая дизреактивность, нитрозативный стресс, генетические и эпигенетические факторы, воспаление инфекционного и неинфекционного генеза, окислительный стресс, дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что в совокупности приводит к дефективной глубокой плацентации и нарушениям материнско-плодовых взаимоотношений, гестационным и акушерским осложнениям [2].

Гормональная дисрегуляция как причина больших акушерских синдромов на уровне стероидных гормонов обусловлена нарушениями воздействия прогестерона ( $P_4$ ), эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов. В этом обзоре предпринята попытка осветить современные данные о роли резистентности биодоступного  $P_4$  в развитии больших акушерских синдромов и возможные пути их профилактики при этой патологии.

**Роль биодоступного прогестерона и его рецепторов в формировании плаценты и развитии беременности. Механизмы развития резистентности к биодоступному прогестерону**

$P_4$  – универсальный модулятор развития беременности, основные эффекты которого реализуются геномным и внегеномным механизмами. Геномный механизм опосредован связыванием с ядерными рецепторами  $P_4$  (PR) и активацией более 1700 генов (поддержание гестации, роста плода и др.). Внегеномный механизм  $P_4$  опосредован связыванием с мембранными PR (mPR) и с так называемыми мембранными компонентами PR (PRMC) (пролиферация эпителия грудной железы, нейропротекция, моделирование иммунного ответа Т-лимфоцитами, васкуляризация плаценты, рост плода и др.) и активацией более 100 генов.

Реакция матки на  $P_4$  зависит от ядерного соотношения изоформ PR – А и В. PR-А является основным двигателем функции PR матки и достаточен для фертильности, тогда как PR-В является критическим для развития грудной железы и морфогенеза во время беременности. Дифференциальный профиль рецепторов  $P_4$  был задокументирован с преобладанием PR-В в раннем трофобласте и преобладанием PR-А в позднем трофобласте (от 9 до 12 нед беременности) [5].  $P_4$  может также передавать сигналы через путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) или фосфоинозитид-3-киназы / протеинкиназы В- $\alpha$  (PI3K/АКТ). Последний полностью обходит классический путь PR, сигнализируя либо через путь стрессактивируемых протеинкиназ (JNK), либо путем увеличения цАМФ [35]. Последние данные свидетельствуют о существовании функциональной третьей изоформы PR, обозначенной PR-С, которая, по-видимому, играет критическую роль в начале родов.

Функция PR зависит от стабильности комплекса PR. Функционально зрелый PR-комплекс состоит из рецептор-

ного мономера, димера белка теплового шока 90 кДа (Hsp90), кошаперона p23 и одного из четырех кошаперонов, которые включают тетратрикопептидный повтор (TPR), который связывается с Hsp90. Иммуофилин-кошаперонсвязывающий белок 52 кДа FK506 (FKBP52) является одним из таких TPR-содержащих кошаперонов, связывающих как Hsp90, так и PR, стабилизирующих структуру комплекса PR и усиливающих передачу сигналов  $P_4$ -PR. Дефицит FKBP52 уменьшает маточную  $P_4$ -PR-сигнализацию. Это не разрушает сигнал полностью, потому что минимальное связывание  $P_4$  с PR все еще происходит. Повышенное введение  $P_4$  может спасти передачу сигналов PR при дефиците FKBP52. Это означает, что сниженная чувствительность к  $P_4$  обратима с помощью назначения  $P_4$  [12].

Количество PR-положительных клеток увеличивается на протяжении всей нормальной беременности [35]. На ранних сроках беременности PR экспрессируется в эндотелиальных клетках децидуальной ткани, а связывание с  $P_4$  стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток.  $P_4$  регулирует раннее вторжение трофобласта и способствует миграции экстравиллезного трофобласта за счет активизации инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1, и связанного с Dickkopf белка-1, а также может способствовать дифференцировке субфракции децидуальных клеток (названной децидуальной CD31-CD146-субфракцией клеток боковой популяции – SP) в эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки. Это указывает на то, что  $P_4$  может играть роль в образовании новых кровеносных сосудов в плаценте [21].

$P_4$  обладает множественными иммуномодулирующими эффектами, включая:

- активацию маточных натуральных киллерных клеток;
- предотвращение отторжения плода, способствуя воспалительному ответу Th2, а не Th1, например, посредством синтеза фактора блокирования, индуцированного  $P_4$  (PIBF);
- увеличение количества локальных T-регуляторных (Treg) клеток;
- арест дендритных клеток в толерогенном состоянии;
- усиление экспрессии иммуносупрессивной молекулы Galectin-1, которая способствует генерации толерогенных дендритных клеток;

- эпигенетическое молчание генов хемокинов, предотвращая тем самым накопление антифетальных эффекторных T-клеток в децидуальной оболочке;
- активацию гемоксигеназы-1 (Hmox-1), поддерживающей генерацию Treg-клеток, способствующих во время беременности васкуляризации плаценты и росту плода, и др. [13, 16].

Периферические лимфоциты беременных, но не лимфоциты небеременных, экспрессируют PR. У женщин с повторным выкидышем или у беременных с клиническими симптомами угрозы преждевременных родов, процент клеток, экспрессирующих PR, среди периферических лимфоцитов значительно ниже, чем у женщин с беременностями без осложнений. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие PR-положительных лимфоцитов необходимо для нормально прогрессирующей беременности [35].

Во время беременности лимфоциты, экспрессирующие PR, высвобождают PIBF в присутствии  $P_4$ . Уровни в моче PIBF при нормальной беременности выше по сравнению с таковыми при беременностях, закончившихся выкидышем / преждевременными родами. На сегодня доказанным фактом считается снижение экспрессии рецепторов PIBF и PR у женщин с рецидивом выкидыша. Если уровень PIBF является аномально низким по сравнению с  $P_4$ , это может указывать на относительную нечувствительность лимфоцитов к  $P_4$  в связи с нарушением стимуляции PR или дефектную продукцию PIBF в лимфоцитах, положительных по PR, даже в присутствии  $P_4$  [15, 19].

Недостаточность прогестеронового воздействия – одна из ведущих причин развития больших акушерских синдромов. В ее основе лежат такие явления, как:

- недостаточная продукция  $P_4$  яичниками и плацентой;
- аутоенсибилизация к  $P_4$ ;
- резистентность к биодоступному  $P_4$ ;
- изменение экспрессии стероидных рецепторов  $P_4$ , соотношения их фракций, а также их коактиваторов и корепрессоров, факторов транскрипции;
- изменения экспрессии шаперонов и кошаперонов;
- изменения экспрессии ретиноидов и резистентность к ретиноидам; измененный баланс между стероидными гормонами (рисунок).



**Схема патогенеза недостаточности прогестеронового воздействия при беременности как одной из основных причин развития больших акушерских синдромов**

Резистентность к  $P_4$  представляет собой ослабленную чувствительность тканей / клеток-мишеней к биодоступному  $P_4$  и, как на сегодня доказано, встречается в подростковом возрасте [5, 9], при эндометриозной болезни [25], синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [5] и при идиопатической рецидивирующей потере беременности [20, 24].

#### Резистентность к биодоступному прогестерону в подростковом возрасте

У зародышей и новорожденных эндометрий полностью реагирует на  $P_4$  за счет децидуализации и менструального кровотечения только в 5% случаев. Ранний ответ на  $P_4$ , характеризующийся субъядерной вакуолизацией, наблюдается у 28% новорожденных, тогда как отсутствие какого-либо ответа на  $P_4$  очевидно у большинства новорожденных. Спектр ответов на  $P_4$ , наблюдаемый в неонатальном эндометрии, – в пределах от полностью чувствительного эндометрия, приводящего к менструальному кровотечению, до общей резистентности к  $P_4$  – вероятно, сохраняется до начала менархе. При таких обстоятельствах сохраняющаяся степень резистентности эндометрия к  $P_4$  после менархе может быть связана, в случае ювенильной беременности, с дефективной глубокой плацентацией, увеличивающей риск серьезных акушерских расстройств, таких, как преэклампсия, синдром задержки роста плода и преждевременные роды [6, 9, 27].

Циклическая децидуализация, сопровождаемая менструацией, служит механизмом для предварительной подготовки матки к глубокой плацентации. Как менструация, так и имплантация являются состояниями, которые вызывают ремоделирование спиральных артерий. Появление циклических менструаций играет решающую роль в подготовке спиральных артерий и в защите тканей матки от глубокого воспалительного и окислительного стресса, связанного с глубокой плацентацией во время беременности, – процесс, известный как «предварительная подготовка» [5, 9].

Отсутствие адекватной «предварительной подготовки» может объяснить, почему беременность у подростков primigravida ассоциируется со значительным увеличением риска развития больших акушерских синдромов по сравнению с женщинами primigravidae в возрасте 20 лет и старше, у которых проходит регулярная циклическая предварительная подготовка эндометрия. Беременные ранее не рожавшие подростки имеют повышенный риск – обратно пропорционально их гинекологическому возрасту – развития больших акушерских синдромов вследствие биологической незрелости, относительной резистентности эндометрия к  $P_4$ . Скорость перехода к полностью прогестерон-чувствительной ткани определяет исход беременности в подростковом возрасте [6, 8].

#### Резистентность к биодоступному прогестерону при эндометриозной болезни

Механизмы формирования резистентности к биодоступному  $P_4$  наиболее изучены при эндометриозной болезни и включают:

- генетические и эпигенетические факторы (полиморфизм гена PR, повышенная экспрессия microRNAs, эпигенетические модификации PR и его мишеней);
- потерю или изменение экспрессии PR, снижение PR-B, изменения в медиаторах и регуляторах передачи сигналов PR;
- недостаточную «предварительную подготовку»;
- изменение продукции ключевых паракринных медиаторов действия  $P_4$  в эндометрии – ретиноидов и резистентность к ретиноидам;
- формирование стромальных фибробластов из измененных клеток-предшественников мезенхимальных

стволовых клеток, которые демонстрируют повышение регуляции множества провоспалительных генов;

- альтерации PR цитокинами, например, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , которые непосредственно уменьшают уровни обеих изоформ PR, возможно, с помощью эпигенетической модификации [14, 23, 25].

#### Резистентность к биодоступному прогестерону при СПКЯ

Женщины с СПКЯ часто имеют аномальный менструальный цикл и ановуляцию. Это приводит к минимальной или сниженной выработке  $P_4$ . Наступление беременности при овуляторном СПКЯ или индуцированной беременности при ановуляторном СПКЯ также сопровождается сниженной выработкой  $P_4$ . При СПКЯ наблюдается ослабленный ответ на  $P_4$  в эндометрии вследствие резистентности к биодоступному  $P_4$ , причины этого мало изучены. Повышенная экспрессия PR эндометрия у пациенток с СПКЯ в основном вызвана повышенной экспрессией PR-A или, вероятно, обусловлена различными регулирующими механизмами (транскрипционными и трансляционными программами) [18].

#### Резистентность к биодоступному прогестерону при идиопатических рецидивирующих потерях беременности

В большинстве случаев проблема заключается в реакции на  $P_4$ , а не на наличие гормонов. В этих случаях нарушается экспрессия и / или функция PR. Идиопатические рецидивирующие потери беременности непосредственно связаны со снижением экспрессии PR у эмбрионов и в эндометрии. У пациенток с идиопатическими рецидивирующими потерями беременности были зарегистрированы специфические полиморфизмы гена PGR.

Особый интерес представляет полиморфизм вставки 306 пар оснований в интроне G PGR – гена, который коррелирует с идиопатическими рецидивирующими потерями беременности и связан с недостаточностью имплантации в циклах оплодотворения *in vitro*. Нарушение опосредованного иммунными клетками клиренса стареющих децидуальных клеток, вторичное старение превращает децидуальные клетки в резистентные к  $P_4$ , которые обильно экспрессируют факторы ремоделирования внеклеточного матрикса и ведут к разрушению фето-материнского интерфейса и выкидышу. Важную роль играет отсутствие переклечения в корегуляторах PR с FOSL2 на STAT1 [20, 24].

#### Терапевтические возможности профилактики больших акушерских синдромов при резистентности к биодоступному прогестерону

Следствием резистентности к  $P_4$  является то, что гормональная терапия натуральным  $P_4$  во время беременности становится малоэффективной для подгруппы женщин с резистентностью к биодоступному  $P_4$  [3]. Терапевтические возможности в такой ситуации дает использование ретропрогестерона – дидрогестерона. Уникальные молекулярные особенности создают «изогнутую» конформацию с повышенной жесткостью по сравнению с  $P_4$ , что, как считается, объясняет высокую селективность дидрогестерона в отношении PR. Дидрогестерон имеет в ~1,5 раза лучшее сродство к PR по сравнению с  $P_4$ . Важно также то, что дигидродидрогестерон, основной метаболит дидрогестерона, также обладает прогестеронной активностью [4]. Дидрогестерон обладает биодоступностью при пероральном приеме в ~5,6 раза выше, чем  $P_4$ . Дидрогестерон стимулирует продукцию PIBF в дозозависимом режиме [4, 35].

В работе Н.И. Вороновой (2013) было показано, что применение пациентками с угрозой выкидыша дидрогестерона с момента выявления до 18–20 недель беременности и курса

внутривенного иммуноглобулина по сравнению с наблюдательной тактикой способствовало достоверному снижению частоты:

- выкидышей (RR 0,45 [0,24–0,84];
- преждевременных родов (RR 0,22 [0,08–0,62];
- дисфункции плаценты (RR 0,26 [0,13–0,52]);
- СЗРП (RR 0,24 [0,12–0,5]);
- осложненных родов (RR 0,31 [0,16–0,58]);
- родоразрешения оперативным путем (RR 0,24 [0,08–0,68]);
- рождения недоношенных новорожденных (RR 0,22 [0,08–0,62]);
- рождения детей с респираторным дистресс-синдромом (RR 0,11 [0,01–0,86]), врожденными рассеянными ателектазами легких (RAR 10,2% [2,1–21,8%]) и перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (RAR 12,2% [3,6–24,2%]) [1].

Ретроспективное пилотное исследование влияния применения дидрогестерона в I триместре на последующую заболеваемость преэклампсией у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, угрожающим выкидышем в дозе 10 мг 3 раза в сутки до 14-й недели гестации продемонстрировало достоверное снижение заболеваемости преэклампсией среди пациенток, получавших дидрогестерон (1,7%), по сравнению с неполучавшими особами (13%) в 7,7 раза ( $p < 0,001$ ), а также дистресса плода – в 4,2 раза (4,3% против 18%;  $p < 0,001$ ) [38].

Проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РКИ), в котором были отобраны женщины с идиопатическим синдромом задержки роста плода. Через 2 нед после вмешательства масса плода значительно увеличилась в группе дидрогестерона по сравнению с контрольной группой наблюдения (2053,15 г против 1736,36 г;  $p < 0,001$ ). Кроме того, наблюдались существенные различия в размерах окружности живота плода между группами (27,25 см против 25,92 см;  $p = 0,006$ ). Индекс резистентности в средней мозговой артерии плода (0,67 против 0,83;  $p < 0,001$ ) и индекс резистентности маточных артерий (0,68 против 0,81;  $p < 0,001$ ) значительно снизились в группе дидрогестерона по сравнению с контрольной группой. Авторы продемонстрировали, что дидрогестерон снижает индекс резистентности маточной и средней мозговой артерии и увеличивает массу плода, в то время как никаких признаков токсичности не наблюдалось [39].

Нами проведена оценка влияния применения дидрогестерона у беременных при одной из наиболее распространенных форм эндометриозной болезни – аденомиозе – на развитие гестационных осложнений в первой половине беременности. Назначение дидрогестерона с момента диагностирования беременности у женщин с аденомиозом привело к снижению количества гестационных осложнений в первой половине беременности по сравнению с наблюдательной тактикой:

- угрозы прерывания беременности – в 2,56 раза (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,55),
- ретрохориальных гематом – в 2,13 раза (ОШ 0,36; 95% ДИ: 0,13–0,99),
- ранних выкидышей – в 3,07 раза (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,08–0,88),
- поздних выкидышей – в 2,05 раза (ОШ 0,47; 95% ДИ: 0,08–2,68),
- всего выкидышей – в 2,73 раза (ОШ 0,27; 95% ДИ: 0,09–0,77) [22].

Данные нескольких недавних обзоров и мета-анализов подтвердили, что гестагенная терапия лучше, чем плацебо, в снижении риска выкидыша.

Так, в мета-анализе H.J. Lee et al. (2017) сопоставлены данные из девяти РКИ, включающих 913 пациенток (322 беременные получали дидрогестерон, 213 – вагинальный про-

гестерон и 378 – контроль). Выявлено, что частота выкидышей была значительно ниже в группе перорального приема дидрогестерона, чем в контрольной группе (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ: 0,26–0,71;  $p = 0,001$ ;  $I^2 0\%$ ) [17].

X.-X. Wang et al. (2019) проанализировали восемь РКИ (845 беременных с угрозой выкидыша) и показали, что женщины с угрозой выкидыша, рандомизированные в группу прогестерона, имели более низкий риск угрозы выкидыша по сравнению с контролем (плацебо или отсутствие лечения) (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85). Авторы сделали вывод, что при применении дидрогестерона риск выкидыша более низкий (ОР=0,49; 95% ДИ: 0,33–0,75), чем при использовании натурального прогестерона (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,40–1,19) [37].

Результаты двух недавних систематических обзоров и мета-анализов представили убедительные данные о том, что дидрогестерон может быть эффективно использован для предотвращения выкидышей у женщин с идиопатической рецидивирующей потерей беременности в анамнезе.

Caro H. (2015) провел систематический обзор 13 РКИ и проинформировал, что частота выкидышей у женщин с рецидивирующей потерей беременности в анамнезе после приема дидрогестерона составила 10,5% по сравнению с 23,5% в контроле (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,13–0,65), абсолютное снижение частоты выкидышей составило 13%, что указывает на реальный эффект лечения [10].

Мета-анализ G. Saccone et al. (2017) включал 10 РКИ, 1586 женщин с идиопатической рецидивирующей потерей беременности. Положительный эффект был достигнут после терапии прогестагенами в I триместре беременности с точки зрения частоты выкидышей (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,53–0,97) и коэффициента рождаемости (ОР 1,07; 95% ДИ: 1,02–1,15). Авторы делают акцент на том, что синтетические прогестагены, а не натуральный прогестерон, были связаны с более низким риском повторных выкидышей [31].

Согласно руководству ESHRE (2018), вагинальный прогестерон на ранних сроках беременности не оказывает положительного влияния на пациентов с идиопатической рецидивирующей потерей беременности. Как указывается в руководстве, существуют некоторые доказательства того, что пероральный дидрогестерон, инициированный после подтверждения сердцебиения плода, может быть эффективным. Кроме того, поскольку  $P_4$  важен во время имплантации эмбриона, польза от препарата может быть достигнута, если  $P_4$  вводится, начиная с лютеиновой фазы, а не после положительного теста на беременность [11].

Официальное руководство Немецкого общества гинекологии и акушерства (DGGG), Австрийского общества гинекологии и акушерства (ÖGGG) и Швейцарского общества гинекологии и акушерства (SGGG) (уровень S2k, регистрационный номер AWMF 015/050) (2018) предлагает консенсусную рекомендацию 3-9.E40 – синтетические прогестагены могут вводиться женщинам с идиопатической рецидивирующей потерей беременности в I триместре беременности, чтобы предотвратить выкидыш [29].

## ВЫВОДЫ

У беременных подросткового возраста с эндометриозной болезнью, с синдромом поликистозных яичников, с идиопатической рецидивирующей потерей беременности существует высокая вероятность развития больших акушерских синдромов на фоне резистентности к биодоступному прогестерону. Более быстродействующий, высокоселективный прогестаген с повышенным аффинитетом к прогестероновым рецепторам дидрогестерон – эффективный препарат выбора для профилактики больших акушерских синдромов у беременных указанных выше групп риска.

Сведения об авторе

Носенко Елена Николаевна – КНП «Родильный дом № 7», Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65080, г. Одесса, ул. Пастера, 9; тел.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7089-2476>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронова И.И. Иммунологичні аспекти невиношування вагітності ранніх термінів: діагностика, патогенез, лікування [автореферат]. – Донецьк: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, 2013. – 22 с.
2. Носенко ЕН, Жук СИ, Рутинская АВ. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов. Жіночий лікар. 2017; Березень-квітень:28-35.
3. Федотчева ТА, Шимановский НЛ. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. Проблемы эндокринологии. 2018;64;1:54-61.
4. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Natri CO, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2018 Jun 1;22(2):148-156. doi: 10.5935/1518-0557.20180018.
5. Brosens I, Benagiano G. Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):488-93. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.021.
6. Brosens I, Benagiano G. Progesterone Response in Neonatal Endometrium is Key to Future Reproductive Health in Adolescents. Womens Health (Lond) 2016 Jun; 12(3): 279–282. doi: 10.2217/whe-2016-0006.
7. Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. Clinical opinion. 2019;221(3):219-226.
8. Brosens I, Čurčić A, Vejnović T, Gargett CE, Brosens JJ, Benagiano G. The perinatal origins of major reproductive disorders in the adolescent: research avenues. Placenta. 2015;36(4):341–344.
9. Brosens I, Muter J, Gargett CE, Puttemans P, Benagiano G, Brosens JJ. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. Am J Obstet Gynecol. 2017 Nov;217(5):546-555. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.059.
10. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. Gynecol Endocrinol. 2015 Jun;31(6):422-30. doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
11. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
12. Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, Gebril M, Akaeda Sh, Hiraoka T, et al. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. Reprod Med Biol. 2019 Jul; 18(3): 234–240. doi: 10.1002/rmb.212280.
13. Griesinger G, Tourmaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. Reprod Biomed Online. 2019 Feb;38(2):249-259. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017.
14. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of microRNA-29c and FKBP4. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:441–9.
15. Ku CW, Allen JC, Malhotra R, Chong HC, Tan NS, Østbye T, et al. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? Gynecol Endocrinol. 2015;31(8):647-51. doi: 10.3109/09513590.2015.1031103.
16. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. Am J Obstet Gynecol. 2017 Mar; 216(3): 287.e1–287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
17. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
18. Li X, Feng Y, Lin J-F, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. J Biomed Sci. 2014; 21(1): 2. doi: 10.1186/1423-0127-21-2.
19. Lim MK, Ku ChW, Tan ThCh, Lee YHJ, Allen JC, Tan NS. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. Sci Rep. 2020; 10: 3840. doi: 10.1038/s41598-020-59452-y.
20. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, Dinizda-Costa MM, Brighton PJ, Kong Sh-S, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. Commun Biol. 2020; 3: 37. doi: 10.1038/s42003-020-0763-1.
21. Maliqueo M, Echiburú B, Crisosto N. Sex Steroids Modulate Uterine-Placental Vasculature: Implications for Obstetrics and Neonatal Outcomes. Front Physiol. 2016 Apr 26;7:152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152.
22. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720. doi: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3612163 http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7672.
23. Pabalan N, Salvador A, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;290:1015–22.
24. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. Hum Reprod Update. 2015 Mar; 21(2): 155–173. doi: 10.1093/humupd/dmu056.
25. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jun;96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156.
26. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knifler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. Front Immunol. 2018; 9: 2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597.
27. Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo S-W, Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Jun; 30(12): 1434–1436. doi: 10.1080/14767058.2016.1216540.
28. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
29. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Apr; 78(4): 364–381. doi: 10.1055/a-0586-4568.
30. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Jun; 25(3): 313–327.
31. Saccone G, Schoen C, Frana-siak JM, Scott RT Jr., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Fertil Steril. 2017;107(2):430–438 e433. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
32. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, et al. European Progesterin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. Gynecol Endocrinol 2015;31(6):447–449. doi: 10.3109/09513590.2015.1017459.
33. Schindler AE. A brief guideline proposal for using dydrogesterone prevention or treatment of pregnancy disorders. J Pregnancy Reprod. 2017;1(4):1-3. doi: 10.15761/JPR.1000122.
34. Soares MJ, Varberg KM, Iqbal Kh. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. Biol Reprod. 2018 Jul; 99(1): 196–211. doi: 10.1093/biolre/foy049.
35. Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jeričević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions. Front Immunol. 2018; 9: 2890. doi: 10.3389/fimmu.2018.02890.
36. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda). 2009;24:147-58.
37. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rang-kuty HS, et al. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. Gynecological Endocrinology. 2014;30 (3): 217–220. doi: 10.3109/09513590.2013.860960.
38. Zarean E, Mostajeran F, Dayani Z. Effect of Dydrogesterone on the Outcome of Idiopathic Intrauterine Growth Restriction: A Double-blind Clinical Trial Study. Adv Biomed Res. 2018; 7: 93. doi: 10.4103/abr.abr\_250\_16.