Прогестерон в акушерстві, гінекології та репродуктології: що нового?

15 листопада цього року в Києві відбувся майстер-клас під назвою «Прогестерон в акушерстві, гінекології та репродуктології: що нового?» Провідні українські спікери представили новітні доказові дані про застосування прогестагенів для збереження вагітності, а також при прогестерон-дефіцитних станах в умовах постійного стресу. Концепція медицини, заснованої на доказах, полягає у добросовісному, точному і правильно осмисленому застосуванні результатів клінічних досліджень для вибору методики (алгоритму) лікування конкретного пацієнта. Такий підхід дозволяє зменшити кількість лікарських помилок і полегшити процес прийняття рішень.

До вашої уваги виступи професора В. І. Медведя та д. мед. н. О. О. Єфіменко.

З виступом професора С. І. Жук "Хай живе життя! Нове в лікуванні загрозливого та звичного викидня. Міжнародна експертиза" можна ознайомитися в попередньому випуску «Жіночого Лікаря» (№ 5/115, 2024, С. 6–10).

Профілактика прееклампсії: нова опція



Володимир Медведь,

професор, д. мед. н., член-кор. НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Заслужений лікар України, м. Київ

Нещодавно стали відомими відносно нові дані стосовно профілактики прееклампсії. Проблема залишається актуальною й досі: прееклампсія — це найсерйозніше плацента-асоційоване ускладнення вагітності. Переконаний, що кожен акушер-гінеколог підтримає мене у цьому твердженні.

За даними експертів ВООЗ, частота прееклампсії становить від 2 до 10 % [1]. Вона належить до групи великих акушерських синдромів, пов'язаних з патологією плацентації на ранніх стадіях ембріонального розвитку людини [2].

Предикція (передбачення) і попередження прееклампсії — стратегічні завдання сучасного акушерства, про це відомо будь-якому клініцисту. Стосовно предикції, на сьогодні існують дві найбільш популярні моделі: скринінгова від Національного інституту здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE) та нескринінгова від Фонду медицини плода (FMF). Скринінгова модель призначена для обмеженої групи вагітних, потребує спеціального обстеження і, відповідно, потребує грошових витрат. Нескринінгова модель обстежень не потребує, вона базується на анамнестичних і соціально-біологічних відомостях про жінку.

Окрім цих моделей, останнім часом активно розробляються методи із застосуванням біологічних маркерів майбутньої прееклампсії, які по суті відіграють роль її предикторів. Серед них є доведені — PlGF (плацентарний фактор росту), який стає інформативним на ранніх термінах вагітності з кінця першого триместру приблизно у 12–13 тижнів, до моменту, коли проводиться перший пренатальний скринінг. Окрім того, інтерес являє розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), яка стає інформативною лише в другій половині вагітності, після 22 тижнів. Співвідношення sFlt-1 / PlGF на сьогодні є абсолютно доведеним предиктором розвитку прееклампсії, проте, на жаль, дуже пізнім. sFlt-1 можна порівнювати з PlGF тільки після 22 тижнів, зрештою, і після 20, але це все одно досить пізно.

Іншими потенційними біомаркерами є: мікроальбумінурія, яка вважається інформативною навіть до настання вагітності, інгібін А (інформативний в I і II триместрах), комбінація копептин + аннексин V (I триместр, може скласти конкуренцію визначенню sFlt-1 / PlGF) і фібронектин.

Щодо **попередження прееклампсії,** то доведених методів попередження на сьогодні є лише два:

- застосування ацетилсаліцилової кислоти від 12 тижнів вагітності, дозою 100–150 мг щодня увечері (про це йдеться в клінічному протоколі

«Гіпертензивні розлади» та стандарті «Нормальна вагітність»);
- призначення кальцію жінкам, що не отримують достатньої кількості цього мікроелементу з їжею (< 600 мг/день). Профілактика кальцієм є досить ефективною, доза становить 2 г на добу від 16 тижнів. Проте в світовій практиці поки-що не існує доказів щодо терміну початку профілактики кальцієм, тож озвучений термін відповідає нашому стандарту надання медичної допомоги. У світі було проведено безліч досліджень, одні призначали кальцій від самого початку вагітності, інші — з 18 чи 12 тижнів і мета-аналіз показав ефективність такої профілактики, на відміну від ацетилсаліцилової кислоти, яку призначати після 16 тижнів не має жодного клінічного сенсу, адже в цьому випадку вона не відвертає жодного випадку прееклампсії. Однак єдиного оптимального терміну початку профілактики еклампсії кальцієм поки-що не визначено.

Також існують нові потенційні кандидати, аби бути віднесеними до стандартів попередження прееклампсії. В світі нині проводяться рандомізовані клінічні дослідження чотирьох сполук: метформін, статини, L-аргінін, прогестерон. Наразі тривають їхні дослідження, і незабаром будуть отримані нові дані й можливо будуть запроваджені нові стандарти профілактики прееклампсії, якщо ці сполуки виявляться ефективнішими за ацетилсаліцилову кислоту. Щоправда, статини досліджуються вже приблизно 15 років, їм присвячені численні публікації і виступи, але дотепер ці препарати не увійшли до стандартів. Активні дослідження метформіну, L-аргініну і прогестерону тривають дотепер і скоро будуть оприлюднені їхні результати.

Загальновизнано, що **формування прееклампсії** розпочинається на ранніх термінах вагітності, а виявляється вона лише в другій половині. Тобто, патологічні процеси, що призводять до розвитку прееклампсії, починаються задовго до маніфестації її клінічних симптомів. Тому зрозуміло, що перевагу мають профілактичні засоби, які можна застосовувати якомога раніше.

Під час імплантації неуспішна або недостатньо регульована послідовність зазначених нижче процесів може призвести до розвитку прееклампсії (рис. 1). Порушення на кожному з цих етапів на ранніх термінах вагітності може бути причиною розвитку прееклампсії у майбутньому [3].



Рис. 1. **Процеси імплантації**

Зверніть, будь ласка, увагу, що досить недавно було продемонстровано принципово важливий факт: вагітності з відсутністю жовтого тіла асоціюються з більшим ризиком виникнення прееклампсії, порівняно з вагітностями з жовтим тілом, а тим більше, з декількома. Цей факт дозволяє нам сьогодні вивчати можливі механізми формування прееклампсії.

Мета-аналіз 26 досліджень виявив, що одноплідні вагітності, які настали в результаті допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) із застосуванням розморожених ембріонів, асоціюються з вищим ризиком гіпертензивних розладів (відношення ризиків — ВР 1,29; 95 % довірчий інтервал — ДІ 1,07–1,56), порівняно з вагітностями в циклах з переносом свіжих ембріонів [4]. Відмінність між цими вагітностями лише в тому, що в першому випадку жовте тіло відсутнє, а в другому воно існує.

Декілька досліджень підтвердили, що жінки, які проходили процедуру запліднення *in vitro,* частіше страждають на гіпертензивні розлади вагітності порівнянно з жінками, у яких зачаття відбулося природним шляхом [5, 6]. В цьому випадку невідомих факторів значно більше, але принципово застосування ДРТ асоціюється зі значно вищим ризиком прееклампсії, ніж природна вагітність.

У ще одній публікації про роль жовтого тіла показано, що в ДРТ-протоколах програмовані цикли з кріопереносом (без *corpus luteum*) пов'язані з вищою частотою виникнення прееклампсії загалом (12,8 % vs 3,9 %; P = 0,02) та її важких форм (9,6 % vs 0,8 %; P = 0,002) порівняно з перенесенням розморожених ембріонів у модифікованих природних циклах (жовте тіло наявне) [7].

У мета-аналіз Conrad et al. (2021) [8] з визначення потенційної ролі жовтого тіла в адаптації серцево-судинної системи матері до вагітності та ризику виникнення прееклампсії було включено досить велику кількість досліджень. Ризик розвитку прееклампсії виявився підвищеним у жінок після проведення протоколу переносу аутологічного розмороженого ембріона в штучному циклі без утворення жовтого тіла, порівняно з природними, модифікованими природними, стимульованими циклами або спонтанними вагітностями, які пов'язані з утворенням хоча б одного жовтого тіла. Таким чином, цей факт надав поштовх до вивчення механізмів взаємодії між ембріоном та жовтим тілом під час імплантації та у ранні терміни вагітності (< 10 тижнів). Присутність *corpus luteum* є необхідною ознакою вироблення релаксину-2 [9]. Відсутність релаксину у сироватці вагітних без жовтого тіла унеможливлює серцево-судинну та ниркову адаптацію материнського організму до ранньої вагітності. Але це не єдиний механізм. Було встановлено, що підвищувати ризик розвитку прееклампсії можуть дисбаланс стероїдних гормонів та їхніх метаболітів, що впливають на початкові фізіологічні процеси (децидуалізація, імплантація, ангіогенез), та порушена материнська гемодинаміка.

Механізм розвитку прееклампсії полягає у неповній інвазії трофобласта в децидуальну оболонку та / або ділянку спіральних артерій, що призводить до генералізованого порушення ремоделювання судин плаценти [10] (рис. 2). До цього зокрема призводить дефіцит регуляторних Т-клітин або їхня недостатня функціональна компетентність, які пов'язані з ідіопатичним безпліддям, повторними викиднями, а також з пізніми ускладненнями вагітності, включаючи прееклампсію [11]. Одна з причин таких порушень асоціюється з дефіцитом прогестерону.



Рис. 2. **Порушення ремоделювання спіральних артерій**
В нормі (середній малюнок) спіральні артерії втрачають м'язовий шар, що знижує їхній судинний опір. Справа показана неповна трансформація, яка призводить до розвитку прееклампсії, затримки росту плода, або і того, й іншого.

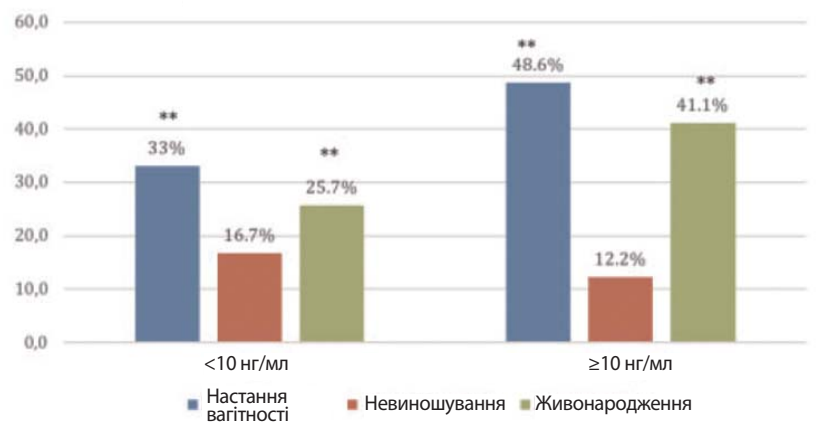


Рис. 3. **Рівень прогестерону і репродуктивні результати**

Гормон	Ефекти						
	ПР	Анти-Е	ЕСТ	АНД	А-А	А-М	ГАМК$_A$
Прогестерон	+	+	–	–	+	+	+
Дроспіренон	+	+	–	–	+	+	–
Дидрогестерон	+	+	–	–	–	–	–
МПА	+	+	–	±	–	–	–
ЛНГ	+	+	–	+	–	–	–

Рис. 4. **Спектр спорідненості до різних рецепторів у натурального прогестерону й інших прогестинів**
ПР — прогестагенний; Анти-Е — антиестрогенний; ЕСТ — естрогенний; АНД — андрогенний; А-А — антиандрогенний; А-М — антимінералокортикоїдна активність; ГАМК$_A$ — позитивна модуляція ГАМК$_A$ рецепторів; ЛНГ — левоноргестрел; МПА —медроксипрогестерону ацетат. «+» — ефективний; «±» — дещо ефективний; «–» — неефективний

Приблизно у 8–9 % жінок з нормальним овуляторним циклом виявляється недостатність лютеїнової фази (НЛФ). На рисунку 3 показані різні рівні концентрації прогестерону в лютеїновій фазі серед жінок різних груп. Видно, що НЛФ призводить до зменшення частоти настання вагітності, зростання рівня викиднів і зменшення показника живонародження. Це підкреслює важливість нормальної концентрації прогестерону ще до настання вагітності та на її ранніх термінах. НЛФ може виникнути через недостатнє продукування прогестерону жовтим тілом або недостатню чутливість ендометрію до циркулюючого прогестерону [12].

Порушення функції *corpus luteum* можуть призводити до порушення імунної регуляції, посилення запальних процесів, розвитку ендотеліальної дисфункції та прееклампсії. Прогестерон виробляється спочатку жовтим тілом, а потім цю роль бере на себе плацента.

Прогестерон:
- відіграє важливу роль у покращенні плацентації, підтримуючи зростання та розвиток плаценти, покращує її кровопостачання;
- пригнічує функцію імунної системи, що допомагає уникнути відторгнення плаценти материнським організмом;
- сприяє зростанню та диференціації трофобластичних клітин, які утворюють плаценту;
- збільшує вироблення хоріонічного гонадотропіну, який підтримує функцію жовтого тіла та допомагає у збереженні вагітності [13].

Секреція прогестерону під час вагітності на 3–8 тижнях гестації здійснюється жовтим тілом, далі її бере на себе плацента, відбувається лютео-плацентарний зсув.

Для підтримки лютеїнової фази, профілактики або усунення симптомів, які призводять до викидня, та профілактики прееклампсії **застосовується мікронізований прогестерон з наступних міркувань:**
- у фізіологічних концентраціях він і його 5α- і 5β-метаболіти необхідні для нормального розвитку плода;
- нещодавні дослідження показують, що сульфатовані метаболіти прогестерону регулюють гомеостаз жовчних кислот матері та плода;
- біологічна активність природного прогестерону порівняно із синтетичними прогестинами пов'язана не тільки з концентрацією в тканинах, але й з афінністю зв'язування з рецепторами.

Зверніть увагу, наскільки відмінним є спектр спорідненості до різних рецепторів у натурального прогестерону й інших прогестинів (рис. 4). Лише прогестерон демонструє певну антиандрогенну і антимінералокортикоїдну активність. Остання надзвичайно важлива для попередження набряків, а антиандрогенна — для зниження ефектів притаманної вагітності гіперпрогестеронемії. Також прогестерон здійснює позитивний вплив на ГАМК$_A$ рецептори і збільшення концентрації гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), чим обумовлений дуже відомий за-

спокійливий ефект саме натурального прогестерону [14].

В літературі описано щонайменше 12 потенційних механізмів, через які прогестерон (але не його похідні) може знижувати ризик розвитку гіпертензивних розладів вагітності. В наукових дослідженнях було доведено, що зменшення пульсаційного індексу спіральних маткових артерій у пацієнток із загрозою викидня і живим ембріоном зазначено на фоні застосування вагінального мікронізованого прогестерону, але не перорального дидрогестерону [15].

Втім, теоретичні умови — це одне, але на практиці може бути по-іншому. Чи має прогестерон здатність попереджати прееклампсію? На це була отримана відповідь в мета-аналізі 9 досліджень із включенням 6439 пацієнток. Відношення ймовірностей подальшої прееклампсії після застосування прогестерону на ранніх термінах вагітності склало 0,64, тобто було приблизно в 1,5 рази меншим (95 % ДІ 0,42–0,98, помірна якість доказів). Ще нижче відношення ймовірностей для прееклампсії було зазначено у підгрупі вагінального прогестерону (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,40–0,96).

Використання вагінального мікронізованого прогестерону (Утрожестан®) у природно досягнутих одноплідних вагітностях із загрозою викидня в терміні до 20 тижнів може знизити на 38 % ризик прееклампсії протягом наступних термінів гестації [16].

В іншому мета-аналізі були проаналізовані 11 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) призначення вагінального прогестерону на різних термінах вагітності. Його застосування починалось у першому триместрі — 3 дослідження; у другому та третьому триместрі — 8 досліджень.

Лікування вагінальним прогестероном, розпочате у першому триместрі вагітності, знизило ризик розвитку будь-яких гіпертензивних розладів під час вагітності (ВР 0,71; 95 % ДІ 0,53–0,93, 2 РКД, n = 4431 жінка, I2 = 0 %; помірно-достовірні докази) і прееклампсії (ВР 0,61; 95 % ДІ 0,41–0,92, 3 РКД, n = 5267 жінок, I2 = 0 %; помірно-достовірні докази) порівняно з плацебо [17]. Призначення прогестерону в II і III триместрах майже не показало такої ефективності.

Потенційні механізми профілактики прееклампсії прогестероном — це покращення плацентації і захист ендотелію від тромботичної мікроангіопатії.

Отже, щодо скринінгу на прееклампсію в I триместрі [18–21]:

- кратні множини медіанних значень індексу пульсації маткової артерії та середнього артеріального тиску збільшені, тоді як значення PAPP-A (асоційованого з вагітністю протеїну А плазми) та PlGF зменшені. Відхилення від норми більш виражене для ранньої прееклампсії порівняно з пізньою для всіх чотирьох біомаркерів;
- існує чітка кореляція між материнською гемодинамікою, допплерівським дослідженням маткових артерій та розвитком гіпертензивних розладів або обмеження росту плода.

За даними ISSHP (Міжнародне товариство з вивчення гіпертензивних розладів під час вагітності) [22], комбінація материнських факторів ризику, артеріального тиску матері, включаючи його середнє значення, PlGF та допплерівського дослідження маткових артерій допомагає виокремити жінок, які можуть отримати користь від прийому ацетилсаліцилової кислоти дозою 150 мг на добу для запобігання ранній прееклампсії.

Я багато разів підкреслював, що в нашій клініці для профілактики прееклампсії ми використовуємо лише оригінальний препарат вагінального мікронізованого прогестерону Утрожестан®, тому що ціна наших невдач або помилок є надзвичайно високою. Ось основні аргументи на користь застосування оригінальних препаратів:

- біологічна тотожність натуральному гормону;
- ефективність продемонстрована у пацієнток із загрозливим викиднем в 1 триместрі (800 мг/добу);
- чіткий сигнал зниження ризику прееклампсії.













Використані літературні джерела:

1. Khan B., Allah Yar R., Khakwani A. K., Karim S., Arslan Ali H. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. Cureus. 2022 Nov 6;14(11):e31143.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:3:193-201.
3. Ochoa-Bernal M. A. Fazleabas A. T. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1973.
4. Maheshwari A., Pandey S., Amalraj Raja E., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? Hum Reprod Update. 2018 Jan 1;24(1):35-58.
5. Luke B., Brown M. B., Eisenberg M. L. et al. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. Am J Obstet Gynecol 2020;222:350.e1-350.e13.
6. H. Petersen S., Westvik-Johari K., Spangmose A. L., Pinborg A., Romundstad L. B., Bergh C., Åsvold B. O., Gissler M., Tiitinen A., Wennerholm U. B., Opdahl S. Risk of Hypertensive Disorders in Pregnancy After Fresh and Frozen Embryo Transfer in Assisted Reproduction: A Population-Based Cohort Study With Within-Sibship Analysis. Hypertension. 2023 Feb;80(2):e6-e16.
7. von Versen-Höynck F., Schaub A. M., Chi Y. Y. et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. Hypertension. 2019 Mar;73(3):640-649.
8. Conrad et al, Am J Obst Gyn 2021.
9. Pereira et al. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. Hum Reprod Update 2021; (27,)4: 651–672.
10. Karrar S. A., Hong P. L. Preeclampsia. 2023 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 34033373.
11. Robertson S.A., Care A.S., Moldenhauer L.M. J Clin Invest 2018; 58(10): 4224-4235.
12. Gaggiotti-Marre S. et al. Hum Reprod 2020; 35(7): 1623–1629.
13. Katsuki Y. et al. Hum Reprod. 2021 Mar 23:deab052.
14. Wang P. et al. Int. J. Mol. Sci. 2022.
15. Czajkowski K. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. Fertil Steril 2007; 87: 613-618.
16. Wu H., Zhang, S., Lin, X. et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes following progesterone supplementation before 20 weeks of pregnancy in spontaneously achieved singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 19, 165 (2021).
17. Melo P., Devall A., Shennan A. H., Vatish M., Becker C. M., Granne I., Papageorghiou A. T., Mol B. W., Coomarasamy A. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2024 May;131(6):727-739.
18. Tan M. Y., Syngelaki A., Poon L. C., Rolnik D. L., O'Gorman N., Delgado J. L., Akolekar R., Konstantinidou L., Tsavdaridou M., Galeva S., Ajdacka U., Molina F. S., Persico N., Jani J .C., Plasencia W., Greco E., Papaioannou G., Wright A., Wright D. and Nicolaides K. H. (2018), Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 52: 186-195.
19. Poon L. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and PreventionInt J Gynaecol Obstet. 2019 May; 145(Suppl 1): 1–33.
20. Montaguti E., Cofano M., Diglio J., Fiorentini M., Pellegrino A., Lenzi J., Battaglia C. & Pilu G. (2023) The prediction of hypertensive disorders by maternal hemodynamic assessment in the first trimester of pregnancy, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 36:1.
21. Tsibizova V. et al. Can we improve the outcome of pregnancies with low serum PAPP-A in the first trimester? J mat fet Neonat Med 2024; 37(1); 2312467.
22. Brown M. A., Magee L. A., Kenny L. C., Karumanchi S. A., McCarthy F. P., Saito S., Hall D. R., Warren C. E., Adoyi G., Ishaku S.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24-43.