

Допоміжні репродуктивні технології і гіпертензивні розлади вагітних: оновлені дані*



Пол П'єтт

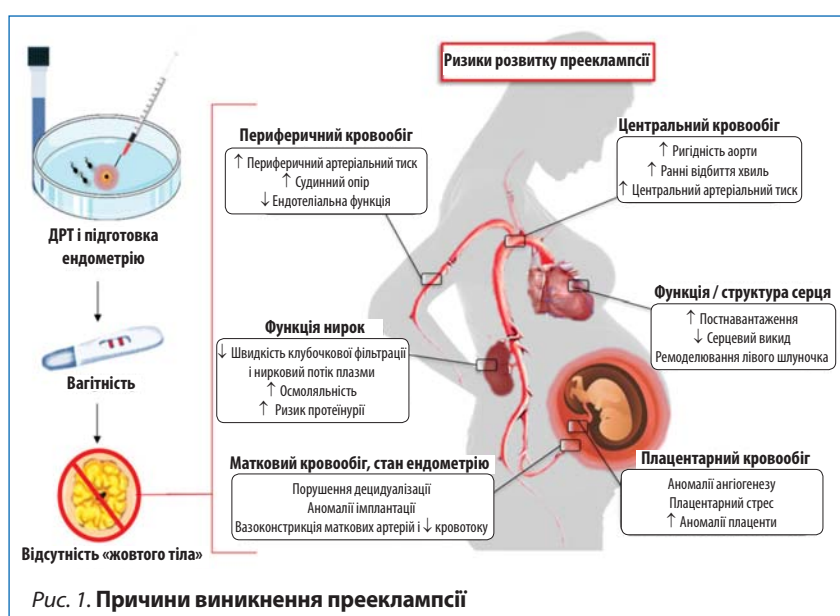
Доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник Clinique Antonie Depage Бельгії, науковий керівник та керівник відділу медичної підтримки компанії «Besins Healthcare Global», м. Брюссель, Бельгія

Провідний науковий співробітник PREIS School, м. Флоренція, Італія

Розглядаючи можливі причини розвитку гіпертензивних розладів вагітності (ГРВ) та преєклампсії, насамперед необхідно згадати про комплексну сигнальну молекулярну мережу, що забезпечує рецептивність матки та імплантацію [Cha J. et al., 2012]. Якщо протягом передімплантаційного періоду відбуваються несприятливі ефекти, такі як аберації хромосом, дефекти децидуалізації, плацентації або внутрішньоутробного розвитку ембріона, їх наслідки можуть зберігатися протягом усієї вагітності, посилюючи ризик гіпертензивних розладів та преєклампсії. Сигнальний шлях є дуже складним. Невдала та/або неадекватна відрегульована належна послідовність подій під час імплантації, наприклад, недостатність лютеїнової фази, може призвести до розвитку преєклампсії.

Отже, все залежить від рецептивності ендометрію, механізмів прикріплення, децидуалізації і плацентації під час процесу імплантації. Цей період і є вирішальним для профілактики ГРВ та преєклампсії під час подальшого розвитку вагітності.

Потенційні наслідки відсутності жовтого тіла (та продуктів його секреції) на ранніх термінах вагітності добре описані у нещодавній публікації М. М. Pereira et al. (Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. Hum Reprod Update, 2021). Патологічні процеси, що призводять до розвитку преєклампсії, починаються



задовго до появи її клінічних симптомів. Як показано на рисунку 1, ризик преєклампсії пов'язаний не тільки з плацентарною дисфункцією або порушенням кровообігу в судинах, а й з деякими захворюваннями серцево-судинної системи матері. Основні підходи до запобігання преєклампсії включають покращення функції плаценти та захист ендотелію від тромботичної мікроангіопатії.

Варто зважати на існування системного перехресного зв'язку між ембріоном і жовтим тілом на ранніх термінах вагітності (< 10 тижнів). Основними продуктами жовтого тіла, які беруть участь у цьому процесі, є не тільки прогестерон і його метаболіти, а й естрогени

та інші речовини, такі як релаксин або фактор росту ендотелію судин. Усі ці молекули беруть участь в успішних процесах імплантації, плацентації, внаслідок чого знижується ризик ГРВ і преєклампсії на більш пізніх термінах вагітності.

У той же час дефект лютеїнової фази зустрічається приблизно у 8–9 % жінок з нормальною овуляцією. Жінки з регулярними овуляторними циклами можуть постраждати від дефекту лютеїнової фази через те, що жовте тіло не в змозі виробляти достатню кількість прогестерону (P4) або ендометрій не в змозі реагувати на циркулюючий P4. [Marre S. et al., 2020; Schlierp K. et al., 2014].

* Виступ під час Міжнародного Симпозіуму Української Асоціації Репродуктивної Медицини (Львів, травень, 2024 року)



Таблиця. Порівняння ефектів біоідентичного прогестерону та синтетичних прогестагенів

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

ПР — прогестагенний; Анти-Е — антиестрогенний; ЕСТ — естрогенний; АНД — андрогенний; А-А — антиандрогенний; А-М — антимінералокортикоїдний; ГАМК_A — позитивна модуляція ГАМК_A рецепторів; ЛНГ — левоноргестрел; МПА — медроксипрогестерону ацетат
«+» — ефективний; «±» — середньої ефективності; «-» — неефективний



Чому на увагу заслуговує саме мікронізований прогестерон?

1. У фізіологічних концентраціях прогестерон і його 5 α - і 5 β -метаболіти необхідні для нормального розвитку плода.
2. Нещодавні дослідження показують, що сульфатовані метаболіти прогестерону регулюють гомеостаз жовчних кислот матері та плода.
3. Біологічна активність природного прогестерону порівняно із синтетичними прогестинами залежить не тільки від концентрації в тканинах, але й від афінності зв'язування з рецепторами.

Як видно з таблиці, що була оприлюднена ще у 2020 році, метаболічний профіль прогестерону є унікальним, з антиандрогенною і, що дуже важливо, антимінералокортикоїдною активністю. Далі ми розглянемо наскільки його застосування є важливим для профілактики прееклампсії і ГРВ. Окрім

того, прогестерон є нейростероїдом, оскільки він зв'язується з рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК_A).

Отже, унікальна для природної молекули антимінералокортикоїдна активність прогестерону викликає діуретичний ефект, що важливо для профілактики гіпертензивних розладів на пізніх термінах вагітності [Wang P. et al., 2022].

Мікронізований прогестерон має унікальний фармакодинамічний профіль для підтримки вагітності на ранніх і пізніх термінах. Як вже згадувалось, етіопатологія, з якою пов'язана прееклампсія чи ГРВ, в свою чергу залежить від проблем імплантації та плацентарної. Відомо, що прееклампсія виникає внаслідок недостатньої функції ендотелію судин під час інвазії трофобласта, плацентарної та першого етапу імплантації, а прогестерон, як можна побачити на рисунку 2, сприяє інвазії екстраворсинчастого трофобласта в децидуальну оболонку матки

шляхом ремоделювання локальної судинної мережі. Також прогестерон модулює імунну відповідь матері, що пов'язано з його системним ефектом, який захищає семіалогенний плід, а також пригнічує запальну реакцію. Таким чином, прогестерон є важливим природним протизапальним гормоном. Це дозволяє захистити жінок від передчасних пологів, які виникають внаслідок ранньої запальної реакції шийки матки. Прогестерон буде підтримувати її в стані спокою і зменшувати скорочувальну здатність, антагонізуючи окситоциновим рецепторам. Це підтримуватиме цілісність шийки матки, запобігаючи її передчасному дозріванню та зменшуючи вироблення запального простагландину.

Таким чином, підтримання стану спокою міометрію під час процесу імплантації, ймовірно, також має вирішальне значення для запобігання ГРВ та прееклампсії.

Для успішного перебігу вагітності рівень прогестерону в тканині ендометрію має більше значення, ніж його рівень у сироватці крові. І це не тільки тому, що прогестерон забезпечує імунomodulatory дію локально в децидуальній оболонці при інвазії трофобласта. Ми продемонстрували це ще 20 років тому: рівень прогестерону в тканинах здатний пригнічувати скорочення міометрію. Застосування екзогенного прогестерону на ранніх термінах вагітності до процесу імплантації дозволяє зменшити частоту скорочень матки, що є важливим для профілактики позаматкової вагітності.

Секреція прогестерону під час вагітності спочатку індукується «жовтим тілом» до 3–8 тижня, а потім наступає так званий «лютеїно-плацентарний зсув», коли плацента перебирає на себе продукування не лише прогестерону, але й інших гормонів, таких як релаксин, фактори росту ендотелію судин та інші важливі сигнальні молекули. Забезпечення достатньої кількості прогестерону та інших активних інгредієнтів під час процесу плацентарної дозволяє запобігти викидням, мертворожденню, гестаційній гіпертензії, прееклампсії, відшаруванню плаценти, затримці росту плода, передчасним пологам і народженню плода з низькою масою тіла.



Це все важливо, тому що преекламмпсія вражає до 8 % вагітностей на рік, що становить понад 11 мільйонів немовлят. Її діагностика можлива лише після 20 тижнів вагітності, коли призначення прогестерону вже, ймовірно, буде запізним. Але, принаймні після діагностування преекламмпсії вагітним можна призначити аспірин, як рекомендує група Prof. Kurpos Nicolaides в лікарні Королівського коледжу акушерів і гінекологів в Лондоні.

За наявності дефіциту прогестерону неглибока інвазія трофобласта в децидуальну оболонку та / або кровоносні судини збільшує судинний опір, судинну проникність та знижує кровотік. Все це разом відповідає за розвиток ГРВ і може призвести до преекламмпсії. Недостатня кількість регуляторних Т-клітин або неадекватна функціональна компетентність причетні до розвитку ідіопатичного безпліддя та повторних викиднів, а також до ускладнень вагітності, що виникають пізніше через плацентарну недостатність, включаючи преекламмпсію та затримку росту плода.

У дослідженні Czajkowski K. et al. (Fertil Steril, 2007) вивчали вплив вагінального прогестерону порівняно з пероральним дидрогестероном на пульсацію та індекс резистентності спіральних артерій, а також систолодіастолічне співвідношення на ранніх термінах вагітності, ускладненої загрозою абортів. Було зроблено висновки, що вагінальний прогестерон значущо покращує пульсаційний індекс та показник резистентності спіральних артерій і систолодіастолічне співвідношення на ранніх термінах вагітності, ускладненої загрозою переривання. Але при застосуванні пероральних синтетичних прогестагенів (дидрогестерону) значущого покращення цих показників не спостерігалось.

Згідно зі звітом Європейської Асоціації Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE), кількість переносів розморожених ембріонів (FET) у Європі зростає. Кумулятивний мета-аналіз 26 досліджень виявив, що в групі одноплідних вагітностей, які настали після переносу розморожених ембріонів, спостерігався вищий відносний ризик (BP) гіпертензивних розладів

вагітності (1,29; 95 % довірчий інтервал — ДІ 1,07–1,56) порівняно з групою вагітностей, що настали після перенесення свіжих ембріонів. Кілька досліджень показали, що у жінок, які проходять процедуру FET, існує вища ймовірність розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності порівняно з жінками, які завагітніли шляхом природного зачаття [Luke B. et al., 2020; Petersen S. et al., 2023].

При перенесенні розморожених ембріонів потрібно чітко відрізнити природний цикл від модифікованого (із застосуванням в якості тригера хоріонічного гонадотропіну людини) та артифіціального. У природному регулярному циклі можна отримати перевагу від продуктів «жовтого тіла» в сенсі профілактики преекламмпсії, її рівень буде нижчим (~4 %), порівняно зі штучним циклом (~8,4 %), така різниця між процедурами полягає у відсутності «жовтого тіла». На основі нещодавнього аналізу [Moreno-Sepulveda J. et al., 2021] висловлено припущення щодо вищого рівня ГРВ і преекламмпсії в артифіціальному циклі FET, порівняно з природним, що пов'язано з відсутністю впливу прогестерону.

Інші фізіологічні прояви обумовлені впливом на вагітність іншого продукту «жовтого тіла» — релаксину-2. Він чинить вплив на гемодинаміку на утеротрофічному та плацентарному рівнях, інсуліноподібні ефекти релаксину також сприяють імплантації. Тому, ймовірно, що не лише природний прогестерон та його метаболіти, а й релаксин відіграють важливу роль у зміні каротидно-стегнової швидкості пульсової хвилі і часу проходження пульсової хвилі під час гестації у жінок, які завагітніли в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) або без них. Схоже, що в загальноприйнятих протоколах ДРТ відсутність жовтого тіла впливала на материнські результати на ранніх термінах вагітності та збільшувала частоту преекламмпсії [Von Versen-Hoynck et al., 2019].

Як видно з публікації Conrad et al. (Am J Obst Gyn, 2021), на підставі мета-аналізу 7 рандомізованих клінічних досліджень можна стверджувати, що існує потенційна роль «жовтого тіла» в адаптації серцево-судинної системи

матері до вагітності та профілактиці преекламмпсії. За його відсутності ризик подвоюється, ця різниця є статистично значущою.

Існують також припущення, що дефіцит «жовтого тіла» підвищує ризик розвитку великого для гестаційного терміну плода та макросомії, що було продемонстровано в праці групи Zhou et al. (Fert Steril., 2022). Результати досліджень вказують на зв'язок між відсутністю «жовтого тіла» та несприятливими перинатальними наслідками, однак потрібні подальші дослідження для встановлення механізму, який лежить в основі цього.

Таким чином, моніторинг рівня прогестерону в лютеїновій фазі є фундаментальним кроком у веденні пацієнток, які проходять програми ДРТ. І це важливо не лише в умовах штучних циклів без «жовтого тіла», коли рівні поточної вагітності (ПВ) та живонародження (ЖН) були значно знижені при падінні рівнів прогестерону в лютеїновій фазі нижче певного порогу (BP 0,72; 95 % ДІ 0,62–0,84 і BP 0,73; 95 % ДІ 0,59–0,90, відповідно). При цьому збільшення частоти викиднів також було статистично значущим (BP 1,48; 95 % ДІ 1,17–1,86). Але це було вірним і для стимульованих циклів з кількома «жовтими тілами», середній рівень прогестерону в лютеїновій фазі в групах також був значно нижчий, порівняно з групами ПВ і ЖН (різниця в середніх значеннях 68,8 [95 % ДІ 45,6–92,0] проти 272,4 нг/мл [95 % ДІ 10,8–533,9], відповідно) [Ranisavljevic N. et al., 2022]. Таким чином, ми повинні розглядати всі рівні прогестерону в лютеїновій фазі до імплантації, щоб оптимізувати цикли з FET.

ESHRE рекомендує використання непероральних форм прогестерону для підтримки лютеїнової фази в циклах ДРТ (ESHRE guideline, Hum Reprod Open May, 2020). Існує вибір між кількома шляхами введення: вагінальним гелем 90 мг та мікронізованим прогестероном у м'яких капсулах 3 x 200 мг (через короткий період напіввиведення прогестерону для підтримки його стабільного рівня). Це відрізняється від введення підшкірної форми 25 мг, коли в крові спочатку виникає величезний пік супрафізіологічних концентрацій протягом кількох хвилин, а потім відбувається раптове зниження рівня.



Вагінальний шлях є оптимальним для введення прогестерону завдяки:

- високій концентрації в тканинах ендометрію;
- відсутності першого проходження через печінку;
- стабільному рівню прогестерону в крові, що важливо для оптимізації імплантації.

Стосовно скринінгу на ГРВ та преєклампсію в першому триместрі — існує багато способів виявлення вагітних групи ризику. Всесвітня Федерація Акушерів і Гінекологів (FIGO) у 2019 році опублікувала настанови. Ось деякі тези, що заслуговують на особливу увагу.

- На 11 тижні вагітності середні значення (МоМ) пульсаційного індексу маткової артерії і середнього артеріального тиску були підвищені, а асоційованого з вагітністю білка плазми А (PAPP-A) і фактора росту плаценти — знижені. Відхилення від норми було більшим для ранньої преєклампсії, ніж для пізньої для всіх чотирьох біомаркерів [Tan M. Y. et al., 2018].
- Жінкам групи високого ризику розвитку ранньої преєклампсії, що був встановлений під час скринінгу в першому триместрі, рекомендовано прийом аспірину 150 мг на ніч. Терапію слід розпочинати з 11–14 і до 36 тижнів вагітності [Roop L. et al., 2019].
- Не лише аспірин може бути ефективним для профілактики ГРВ і преєклампсії. На основі пілотного дослідження, проведеного у 2020 році, припускають, що прийом вагінального мікронізованого прогестерону до 36 тижнів призводив до меншої кількості пов'язаних із плацентою ускладнень серед жінок із дуже низьким рівнем PAPP-A під час скринінгу в першому триместрі (0,399 МоМ) [Elisa Montaguti et al., 2023].
- Існує чітка кореляція між гемодинамікою матері, показниками доплерометрії маткових артерій і розвитком гіпертензивних розладів або затримкою розвитку плода.

Щоб переконатися в ефективності прогестеронопрофілактики преєклампсії, китайські дослідники провели систематичний огляд і метааналіз 9 досліджень за участю 6439 жінок [Wu et al., 2021]. Сукупний показник співвідношення шансів (СШ) розвитку преєклампсії після раннього

прийому прогестерону становив 0,64 (95 % ДІ 0,42–0,98, помірна якість доказів). Нижчий показник СШ для преєклампсії спостерігався в групі вагінального прогестерону (0,62, 95 % ДІ 0,40–0,96). Таким чином, застосування вагінального мікронізованого прогестерону (Утрожестан) при спонтанно досягнутій одноплідній вагітності із загрозою викидня до 20 тижнів вагітності може знизити ризик преєклампсії на пізніх термінах.

Ще один мета-аналіз було нещодавно опубліковано групою дослідників з Бірмінгемського університету [Melo P. et al., 2024]. До нього увійшли 11 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), з яких у трьох застосовували вагінальний прогестерон в першому триместрі, а у 8 — в другому чи третьому триместрах вагітності. Було чітко продемонстровано, що призначення вагінального прогестерону в першому триместрі вагітності якомога раніше під час лютеїнової фази статистично значущим чином знижувало ризик будь-яких гіпертензивних розладів (СШ 0,71, 95 % ДІ 0,53–0,93, 2 РКД, $n = 4431$ жінок, $I^2 = 0\%$; середній рівень вірогідності доказів) та преєклампсії (СШ 0,61, 95 % ДІ 0,41–0,92, 3 РКД, $n = 5267$ жінок, $I^2 = 0\%$; середній рівень вірогідності доказів) у порівнянні з плацебо.

Таким чином, призначення вагінального мікронізованого прогестерону у першому триместрі вагітності може знизити ризик гіпертензивних розладів та преєклампсії. Втім, існує величезна різниця при відповіді на запитання: чи можна використовувати прогестерон для профілактики ГРВ? Якщо використання розпочати протягом 1 триместру, відповідь буде «Так», ризик ГРВ знижується приблизно на 30 %. Проте, якщо прогестерон призначити у 2 або 3 триместрі вагітності, ефект буде практично відсутнім. Такі самі результати стосуються і профілактики преєклампсії — призначення вагінального мікронізованого прогестерону в 1 триместрі дозволяє знизити її ризик на 39 %, проте цей ефект відсутній, якщо розпочати застосування прогестерону в 2 або 3 триместрі.

Беззаперечний пріоритет під час вагітності належить питанням безпеки. Ефекти вагінального мікронізованого

прогестерону в капсулах на здоров'я новонароджених та немовлят доступні з найвищим рівнем доказовості і перевірені в РКД із залученням 17 676 учасниць. Призначати мікронізований прогестерон безпечно, чого не можна сказати про деякі синтетичні прогестагени. Відсутні докази будь-яких занепокоєнь щодо безпеки використання у першому триместрі мікронізованого вагінального прогестерону, який має ідентичну молекулярну структуру природному прогестерону. Тож, лікування мікронізованим вагінальним прогестероном можна розглядати для безсимптомних жінок із повторним викиднем і, ймовірно, буде ефективнішим у жінок із великою кількістю попередніх викиднів [Coomarasamy A. et al., 2021].

Натомість під час щорічної зустрічі ESHRE у 2023 році A. Henry et al. представили нові дані щодо безпеки застосування дидрогестерону (Дуфастон) для плода порівняно з іншими препаратами. Дані первинного аналізу включали порівняння: дидрогестерон проти будь-яких інших препаратів, що використовуються під час вагітності, і дидрогестерон проти інших препаратів, що використовуються в програмах ДРТ. Ці дані вторинного аналізу включали порівняння дидрогестерону з прогестероном. У всіх порівняннях у групі дидрогестерону спостерігався вищий рівень зареєстрованих вроджених вад. Аналіз здійснювали з використанням VigiBase: набору даних ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) із понад 29 млн звітів про безпеку на час дослідження, у тому числі понад 50 тис., пов'язаних із застосуванням препаратів для ДРТ.

VigiBase — це найбільший набір подібних даних, який постійно оновлюється, а країни, що надають інформацію, становлять близько 99 % населення світу.

Отже, чи можна використовувати прогестерон для профілактики гіпертензивних розладів вагітності, включаючи преєклампсію? Існує доведене біологічне обґрунтування застосування прогестеронової підтримки за цими показаннями. Ефективність прогестерону була продемонстрована для профілактики невиношування на ранніх термінах вагітності. Також було отримано потужний сигнал щодо профілактики ГРВ та преєклампсії.



Від зачаття до народження¹

Змінюємо
ВСЕСВІТ
разом



- Підтримка лютетінової фази¹
 - Загрозливий викидень та звичне невиношування¹
 - Профілактика передчасних пологів¹
- Одна капсула – два шляхи введення

BESINS
HEALTHCARE
By your side, for life

РЕКОМЕНДОВАНО
НАСТАНОВАМИ
ESHRE, NICE

УТРОЖЕСТАН®
Світовий лідер серед
препаратів прогестерону*

1. Інструкція до застосування лікарського засобу Утрожестан® РП № UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 від 02.01.2019 наказ №879 від 11/05/2023.

National Institute for Health and Care Excellence updated the guideline 'Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NG126)'. November 2021. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hooft ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023 Mar 2;2023(1):hoad002. Recurrent pregnancy loss (eshre.eu) (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>)

*IQVIA MIDAS® for the time period Q2 2022, 2022, 75 countries, LEU MNF (iR.e.E. ECuOroMfixMedEqNuDarEteDr exchange rate) Molecule List = PROGESTERONE, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved.

УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, N 30 або по 200 мг, N 14.

Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютетінової недостатності (дисовуляція, підтримка лютетінової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютетінової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютетінової фази.; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату.

Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.