



РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОН-ІНДУКОВАНОГО БЛОКУЮЧОГО ЧИННИКА В ПРОГНОЗУВАННІ Й ТЕРАПІЇ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

О.С. Кривоустов
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

В оглядовій статті наведено сучасні погляди на роль прогестерон-індукованого блокуючого чинника (ПІБЧ) у виношуванні вагітності, подано механізми дії ПІБЧ, акцентовано увагу на ролі зазначеного чинника в розвитку самовільного викидню та передчасних пологів, контролі ефективності прогестеронової терапії.

Ключові слова

Прогестерон, прогестерон-індукований блокуючий чинник, викидень, передчасні пологи.

Невиношування вагітності є одною з головних проблем сучасного акушерства. Його частота в популяції коливається в межах 10-25%. Не менше ніж 15% усіх підтверджених вагітностей завершуються самовільним викиднем. Найбільш частою причиною самовільного викидня, особливо в першому триместрі, є порушення гормонального фону. У 64-89% випадків основним патогенетичним механізмом невиношування вагітності є недостатність прогестерону.

Прогестерон відіграє важливу роль у процесі регуляції менструального циклу, розвитку матки, імплантації зиготи, забезпеченні маткового спокою протягом вагітності та попередженні передчасного дозрівання шийки матки [1-4]. Він є стероїдним гормоном, який виробляється тека-клітинами в лютеїнізованій гранульозі та синцитіотрофобласту плаценти під час вагітно-

сті [5]. Транспортується прогестерон у крові за допомогою білка транскортину, який є основним транспортним білком для прогестинів і глюкокортикоїдів, а також альбуміном. Лише 2% прогестерону знаходяться у незв'язаній формі, яка є біологічно активною, і це забезпечує вплив прогестерону на тканини-мішені [3, 6]. Лімфоцити периферичної крові мають рецептори до прогестерону, причому кількість цих клітин збільшується під час вагітності та зростає пропорційно її терміну. Вважають, що це викликано ембріоном, котрий як алоантиген стимулює лімфоцити крові [7, 8].

Безумовно, при обговоренні сучасних стратегій попередження невиношування вкрай важливим при веденні жінок із загрозливим абортom є не тільки аналіз продукції прогестерону, але й стану рецепторного апарату. Добре відомі ізоформи рецептора прогестерону А та В, котрі

© О.С. Кривоустов

кодується геном рецептора прогестерону PGR, розташованим на хромосомі 11q22-23 [9, 10]. Ця рецепторна відповідь може залежати від генетичних варіантів PGR, тобто одонуклеотидного поліморфізму PGR [11].

Значною науковою подією у розв'язанні питання патогенетичної дії прогестерону стало відкриття прогестерон-індукованого блокуючого чинника (ПІБЧ) [12]. Це — протеїн, якому притаманні антиабортівні властивості. Він з'являється в крові жінок у ранні терміни вагітності, концентрація його зростає, досягаючи максимуму до 40 тижнів гестації, і різко знижується після пологів. Показано, що введення антитіл, котрі нейтралізують ефект ПІБЧ, призводить до того, що зазначені рецептори стають недоступними для молекул прогестерону. При цьому припиняється вироблення ПІБЧ, що, у свою чергу, призводить до переривання вагітності [8, 13].

На сьогодні достатньо докладно відомий імунний механізм впливу ПІБЧ. Він насамперед діє на НК-клітини, модулює імунну відповідь у бік менш активних натуральних кілерів CD56+ CD16-, призводить до зміни балансу Th1/Th2 у бік продукції цитокинів лімфоцитами Th2 [14, 15]. Загальновідома теорія Wegmann, що «фізіологічна вагітність залежить від переважання Th2 цитокинів». Отже, завдяки ПІБЧ формується імунологічна толерантність, гальмується синтез прозапальних Th1-цитокинів. Окрім того, внаслідок ПІБЧ збільшується синтез асиметричних антитіл, які також забезпечують захист ембріона [16].

У 2015 р. Chee Wai Ku та ін. провели дослідження, в якому взяло участь 119 пацієнток із загрозою викидня в терміні гестації від 6 до 10 тижнів, що потрапили в лікарню швидкої медичної допомоги в Сінгапурі. У 30 (25,2%) жінок стався самовільний викидень, інші зберегли вагітність. Дослідження показало, що низький рівень прогестерону та ПІБЧ є критеріями прогнозування самовільного викидня, а більш високі рівні прогестерону (0,91, 95% СІ 0,88-0,94) і ПІБЧ (0,99, 95% СІ 0,98-0,99) пов'язані з меншим ризиком викидня. Низький рівень прогестерону був вірогідно сильним прогностичним чинником ризику викидня в цьому дослідженні, незважаючи на дискусію в науковому середовищі стосовно того, що його пульсаційна секреція може спотворювати отримані дані та, у свою чергу, прогноз. Авторами дослідження була розроблена схема прогнозування виникнення мимовільного викидня на основі рівня прогестерону, ПІБЧ, індексу маси тіла та серцебиття плода [17].

Hudić I. et al. (2009), проводячи перспективне дослідження в жінок між 24 і 37-м тижнями гестації, показали, що в жінок із передчасними пологами рівень ПІБЧ нижчий порівняно з жінками, які народили в строк ($171,12 \pm 162,06$ нг/мл порівняно з $272,85 \pm 114,87$ нг/мл; $p < 0,05$), і це може мати важливе значення для розуміння причин передчасних пологів [18].

Вкрай актуальним є питання, чи може ПІБЧ бути маркером, за рівнем котрого можна прогнозувати передчасні пологи? Воно і зараз є дискусійним. Polgar V. et al. (2004) провели дослідження визначення концентрації ПІБЧ у біологічних пробах здорових невагітних і вагітних жінок [19]. Так, під час нормальної вагітності концентрація ПІБЧ у сечі безперервно збільшувалася до 37-го тижня вагітності і мала різке зниження після 41-го тижня гестації. Отже, як вважають автори, його визначення може бути корисним для діагностики загрози передчасного переривання вагітності. У свою чергу, дослідження Beta J. et al. (2011) показали, що до 11-13-го тижнів вагітності рівень цього чинника у сироватці крові вірогідно не відрізняється в жінок, які народили передчасно до 34 тижнів ($99,5-208,8$ нг/мл) або у термін після 37 тижнів ($105,0-212,0$ нг/мл) [20].

Hudić I. et al. (2015) при аналізі ПІБЧ у сироватці крові жінок із загрозою передчасних пологів і здорових вагітних жінок у термін від 24 до 28 тижнів показали, що переривання вагітності може бути передбачено більш низькими цифрами ПІБЧ протягом 5 днів до пологів, і це може сприяти діагностиці передчасних пологів [21]. У цілому ж Polgar V. et al. (2004), оцінюючи прогностичну цінність вимірювання ПІБЧ сечі, показали, що чутливість і специфічність зазначеного тесту для прогнозування втрати вагітності становить 90 і 80% відповідно [19].

Відтепер не викликає сумніву, що стимуляція рецепторів прогестерону індукує вироблення ПІБЧ. Так, у сучасній клінічній практиці застосовуються гестагенні препарати у вигляді дідрогестерону та натурального мікронізованого прогестерону. Кокрановський огляд Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Al Zeidan R.A. (2011) свідчить про те, що використання гестагенів є ефективним під час лікування загрози викидня [22].

Накопичена значна доказова база щодо впливу синтетичного прогестагену дідрогестерону на показники ПІБЧ та попередження загрозового абортів [23, 24]. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. (2014) та ін. вказують на доцільність терапевтичного використання при цьому



натурального мікронізованого прогестерону [25]. Cohen R.A., Check J.H., Dougherty M.P. (2015) показали, що під час перорального приймання мікронізованого прогестерону значення сироваткового ПІБЧ підвищується значно більше, ніж під час вагінального його застосування [26].

Отже, дослідження рівня ПІБФ у сечі вагітних жінок із загрозовим абортom або високим ризиком передчасних пологів є важливим задля прогнозування перебігу даної вагітності та оцінки ефективності прогестеронової терапії.

Надійшла до редакції 25.10.2016 р.

Список використаної літератури

1. Clark C. Progesterone regulation of cellular proliferation / C. Clark, R. Sutherland. // *Endocrine*. — 1990. — № 11. — P. 266-301.
2. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone / M. Al-Asmakh // *Middle East Fertility Society Journal*. — 2007. — Vol. 12, № 3. — P. 197-201.
3. Peltier M. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth / M. Peltier, J. Smulian // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2008. — № 4. — P. 346-353.
4. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с.
5. Pfeifer S. *Progesterone In: Reproductive Endocrinology, surgery and technology* / S. Pfeifer, J. Strauss. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — 503 с.
6. Graham J. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues / J. Graham, C. Clarke // *Endocrine*. — 1997. — № 18. — P. 502-519.
7. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии / Т.Ф. Татарчук // *Доктор*. — 2001. — № 3. — С. 39-43.
8. Pora J.L.C. Прогестеронзависимые молекулярно-биологические эффекты у пациенток с осложненным течением первого триместра гестации: дис. канд. мед. наук / Л.С. Пора. — М., 2013.
9. Rousseau-Merck M. Localization of the human progesterone receptor gene to chromosome 11q22-q23 / M. Rousseau-Merck, M. Misrahi // *Hum. Genet.* — 1987. — № 77. — P. 280-282.
10. Mattei M. Assignment of the human progesterone receptor to the q22 band of chromosome 11 / M. Mattei, U. Krust // *Hum. Genet.* — № 78. — P. 96-97.
11. Tracy A. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate / A. Tracy, M. Manuck, L. Yinglei // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — № 205. — P. 135-135.
12. Szekeres-Bartho J. The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes / J. Szekeres-Bartho, J. Hadnagy // *J. Reprod. Immunol.* — 1985. — № 7. — P. 121-128.
13. Coulam C. Association of progesterone receptor polymorphisms with recurrent implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer / C. Coulam, R. Jeyendran // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2008. — № 25. — P. 119-122.
14. Walter L. The role of progesterone in endometrial angiogenesis in pregnant and ovariectomized mice / L. Walter, P. Rogers // *Reproduction*. — 2005. — № 129. — P. 765-777.
15. Szekeres-Bartho J. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor / J. Szekeres-Bartho, B. Polgar // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — № 64. — P. 77-86.
16. Kelemen K. A progesterone-induced protein increases the synthesis of asymmetric antibodies / K. Kelemen, I. Bognar // *Cell Immunol.* — 1996. — № 167. — P. 129-134.
17. Ku C. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? / C. Ku, J. Allen // *Gynecol. Endocrinol.* — 2015. — № 31. — P. 647-651.
18. Hudić I. Progesterone-induced blocking factor and cytokine profile in women with threatened pre-term delivery / I. Hudić, Z. Fatusić // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2009. — № 61. — P. 330-337.
19. Polgar B. Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cDNA coding for progesterone-induced blocking factor / B. Polgar, G. Kispal // *J. Immun.* — 2003. — № 171. — P. 5956-5963.
20. Beta J. Maternal serum progesterone-induced blocking factor at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery / J. Beta, J. Szekeres-Bartho // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2011. — № 29. — P. 197-200.
21. Hudić I. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth / I. Hudić, S. Stray-Pedersen // *J. Reprod. Immunol.* — 2015. — № 109. — P. 36-40.
22. Wahabi H. Progesterone for treating threatened miscarriage / H. Wahabi, A. Abed // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011.
23. Hudić I. Dihydroprogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery — the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor / I. Hudić, J. Szekeres-Bartho // *J. Reprod. Immunol.* — 2011. — № 92. — P. 103-107.
24. Kumar A. Oral dihydroprogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo controlled trial / A. Kumar, N. Begum // *Fertil. Steril.* — 2014. — № 102. — P. 1357-1363.
25. Бицадзе В.О. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике / В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2014. — № 2. — P. 79-88.
26. Cohen R. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) / R. Cohen, J. Check // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2016. — № 33. — P. 221-229.

Role of progesterone-induced blocking factor in the prediction and treatment of miscarriage

O. Kryvopustov

Abstract

The article present current view on the progesterone-induced blocking factor (PIBF) role in pregnancy, explain PIBF action mechanisms, underlined the PIBF role in spontaneous abortions and premature births, monitoring the effectiveness of progesterone therapy.

Keywords: progesterone, progesterone-induced blocking factor, miscarriage, premature birth.