

Wpływ suplementacji dydrogesteronu na profil hormonalny i czynnik blokujący indukowany przez progesteron u kobiet z zagrażającym poronieniem

Kalinka J, Szekeres-Bartho J. Wpływ suplementacji dydrogesteronu na profil hormonalny i czynnik blokujący indukowany przez progesteron u kobiet z zagrażającym poronieniem.
AJRI 2005; 53: 166-171 © Blackwell Munksgaard, 2005

PROBLEM: Wartość terapeutyczna stosowania progestagenów w przypadku zagrażającego poronienia lub zagrażającego porodu przedwczesnego wciąż pozostaje kwestią sporną. Jeżeli w trakcie ciąży stwierdza się wystarczające stężenia progesteronu, limfocyty syntetyzują mediator [czynnik blokujący indukowany przez progesteron (PIBF)], który wykazuje działanie przeciwporonne u myszy. Celem badania było dokonanie oceny wpływu dydrogesteronu na wynik ciąży u kobiet z zagrażającym poronieniem.

METODA BADANIA: Dwadzieścia siedem kobiet z zagrażającym poronieniem leczono przez 10 dni dydrogesteronem (w dawce 30-40 mg/dobę). Szesnaście zdrowych kobiet w ciąży z grupy kontrolnej nie otrzymywało żadnych leków. Przeprowadzono oznaczenia stężenia progesteronu i estradiolu w surowicy oraz stężenia PIBF w moczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA).

WYNIKI: Wyniki ciąży w grupie kobiet z zagrażającym poronieniem leczonych dydrogesteronem nie różniły się w sposób istotny statystycznie od wyników uzyskanych u zdrowych pacjentek w grupie kontrolnej. W odróżnieniu od kobiet z zagrażającym poronieniem, u pacjentek w grupie kontrolnej doszło do wzrostu stężenia progesteronu w surowicy w przebiegu ciąży. Po leczeniu dydrogesteronem początkowo niskie stężenie PIBF u kobiet z zagrażającym poronieniem uległo istotnemu statystycznie wzrostowi ($P = 0,001$), osiągając poziom występujący u zdrowych kobiet w grupie kontrolnej.

WNIOSKI: Dane te sugerują, że dzięki indukowaniu wytwarzania PIBF, dydrogesteron może poprawiać odsetek żywych narodzin wśród kobiet z zagrażającym poronieniem.

**Jarosław Kalinka¹,
Julia Szekeres-Bartho^{2,3}**

¹Klinika Perinatologii Instytutu Ginekologii i Położnictwa, 1 Akademia Medyczna w Łodzi, Polska;
²Zakład Mikrobiologii Medycznej i Immunologii, Uniwersytet w Pecs, Wydział Medyczny, Węgry;
³Zespół Badań nad Immunologią Reprodukcyjną i Nowotworową Węgierskiej Akademii Nauk, Węgry

Słowa kluczowe: Dydrogesteron, wczesna ciąża, progesteron, czynnik blokujący indukowany przez progesteron, zagrażające poronienie

Prośby o przedruki należy kierować do dr. med. Jarosława Kalinki, Klinika Perinatologii Instytutu Ginekologii i Położnictwa, 1 Akademia Medyczna w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, Polska. E-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl

Przekazano 8 grudnia 2004 r.;
poddano weryfikacji 19 stycznia 2005 r.;
przyjęto 21 stycznia 2005 r.

WPROWADZENIE

Samoistne poronienie lub samoistny poród przedwczesny to problem powszechnie spotykany w codziennej praktyce lekarskiej, dotyczący 15-20% wszystkich rozpoznanych ciąży. Od pięćdziesięciu do sześćdziesięciu procent z tych przypadków jest spowodowanych aberracjami chromosomalnymi, zakażeniami u matki, nieprawidłowościami dróg rodnych lub endokrynolo-

gicznymi, obecnością przeciwciał przeciwfosfolipidowych, paleniem papierosów lub czynnikami środowiskowymi.

Zagrażające poronienie objawia się krwawieniem z dróg rodnych i/lub skurczami macicy przy zamkniętej szyjce. Etap ten może się zakończyć poronieniem samoistnym lub ciąża może prawidłowo przebiegać dalej.

Znaczna część niewyjaśnionych poronień samoistnych może wynikać z niekorzystnej reakcji immunolo-

gicznej matki wobec płodu. Istnieje coraz więcej danych sugerujących, że progesteron może odgrywać istotną rolę w ustanowieniu właściwego środowiska immunologicznego we wczesnych etapach ciąży.¹⁻³

W obecności progesteronu limfocyty kobiet ciężarnych uwalniają białko nazywane czynnikiem blokującym, indukowanym przez progesteron (PIBF)⁴, które jest mediatorem immunomodulacyjnych⁵ i przeciwporonnych^{6,7} właściwości progesteronu. Rozpoznanie ciąży przez układ immunologiczny i następująca po nim aktywacja maczynego układu odpornościowego prowadzi do regulacji w górę liczby receptorów progesteronowych na aktywowanych limfocytach wśród komórek łożyska i komórek CD8+.^{8,9} W obecności wystarczających ilości progesteronu komórki te syntetyzują PIBF.

Podstawową przyczyną immunologiczną niepowodzeń reprodukcyjnych może być istotnie zwiększona ekspresja cytokin limfocytów T pomocniczych (Th) 1.^{10,11} U pacjentek narażonych na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego stwierdza się zwiększoną ekspresję interleukiny (IL) -12 i obniżoną ekspresję PIBF i IL-10 na limfocytach.¹² Dane przedstawione przez Sacksa i wsp.¹³ wskazują na to, że krążące monocyty są „przygotowane” do wytwarzania typowej dla Th1 cytokiny IL-12 w przebiegu prawidłowej ciąży, a Chauat¹⁴ zasugerował, że koncepcji, iż ciąża jest zjawiskiem zależnym od Th2, nie można uogólniać na funkcjonowanie wszystkich aspektów maczynnej odporności komórkowej.

Immunologiczny ochronny wpływ progesteronu na ciążę objawia się częściowo poprzez kontrolowanie produkcji cytokin.⁷ PIBF zmienia charakterystykę wydzielania cytokin przez aktywowane limfocyty, przesuwając równowagę w kierunku dominacji Th2.¹⁵

Jednym z najbardziej obiecujących sposobów interwencji terapeutycznej u kobiet z niewyjaśnionymi utratami ciąży w wywiadzie jest uzupełnienie niewystarczającego stężenia endogennego progesteronu poprzez podawanie dydrogesteronu (6-dehydroretroprogesteronu).¹⁶ Jest to progestagen aktywny po podaniu doustnym, z wysokim powinowactwem do receptorów progesteronowych, podobny do endogennego progesteronu pod względem budowy cząsteczkowej i działania farmakologicznego.

Wciąż jeszcze istnieją jednak znaczne kontrowersje dotyczące stosowania progestagenów w leczeniu zagrażającego poronienia. Chodzi o to, czy istnieje potrzeba suplementacji progesteronu u kobiet z klinicznie rozpoznaniem zagrażającym poronieniem oraz czy tego typu interwencja mogłaby pomóc w uzyskaniu pomyślnego rozwiązania ciąży u tych pacjentek. Dlatego celem niniejszego badania prospektywnego było porównanie kobiet z zagrażającym poronieniem z kobietami z prawidłowym przebiegiem ciąży pod względem stężenia progesteronu (P) i estradiolu (E2) w surowicy oraz stę-

żenia PIBF w moczu, jak również ocena wpływu suplementacji dydrogesteronu w pierwszej z tych grup na wynik ciąży oraz ocena ewentualnych mechanizmów odpowiedzialnych za taki wpływ.

METODY

Pacjentki

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Etyczną Akademii Medycznej w Łodzi, Polska (decyzja nr RNN/30/02/KE). Każda pacjentka przekazała pisemną zgodę na udział w badaniu.

Badana grupa obejmowała 57 kobiet pomiędzy 6 i 12 tygodniem ciąży, które były stopniowo włączane do badania w okresie jednego roku. U 36 kobiet stwierdzano objawy kliniczne zagrażającego poronienia (krwawienie, plamienie i skurcze macicy), natomiast u 21 z nich ciąża miała prawidłowy, zdrowy przebieg (bez obserwowanych objawów klinicznych zagrażającego poronienia przed włączeniem lub w momencie włączenia do badania) - grupa kontrolna. Do badania kwalifikowano tylko ciążę pojedynczą. Kryteria wykluczenia były następujące: choroby przewlekłe, np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby nerek lub serca lub schorzenia układu rozrodczego u matki, wady genetyczne lub anatomiczne płodu oraz stosowanie innych progestagenów przed lub w trakcie badania, nadwrażliwość na dydrogesteron lub przeciwwskazania medyczne do jego stosowania. Pięć z 57 kobiet, które zostały zakwalifikowane do badania ankietowego, nie stawiało się na trzecie badanie kontrolne lub odmówiło poddania się pobraniu krwi lub drugiemu badaniu ultrasonograficznemu. Trzy kobiety stosowały inne preparaty progestagenów w trakcie badania, w związku z czym wyłączono je z badania ankietowego. W przypadku 6 pacjentek niedostępna była pełna dokumentacja medyczna noworodków. Ostateczna grupa badana obejmowała 43 kobiety: 27 z zagrażającym poronieniem i 16 z grupy kontrolnej.

Każda z uczestniczek eksperymentu wypełniła standardowy kwestionariusz dotyczący przebytych chorób oraz czynników demograficznych, konstytucjonalnych i środowiskowych, ze szczególnym naciskiem na objawy kliniczne zagrażającego poronienia, np. krwawienie, plamienie i skurcze macicy przed leczeniem i po nim.

Kobiety z zagrażającym poronieniem były leczone dydrogesteronem w dawce 30-40 mg/dobę (Duphaston, Solvay Pharmaceuticals B. V., Weesp, Holandia) przez 10 dni. Krew żylną pobierano przed rozpoczęciem i po 10 dniach od rozpoczęcia leczenia. Pacjentki z grupy kontrolnej nie otrzymywały żadnych leków pomiędzy wspomnianymi dwoma badaniami.

U wszystkich kobiet wykonano w trakcie pierwszego badania dokładne przezpochwowe badanie ultrasonograficzne, aby ocenić wiek ciążowy płodu (na podsta-

wie pomiarów wymiaru ciemieniowo-siedzeniowego) i wykluczyć ciężę mnogą lub wady rozwojowe płodu. Badanie to powtarzano podczas drugiego badania pacjentki. Wszystkie uczestniczki próby obserwowano do rozwiązania ciąży. W szpitalnej bazie danych medycznych odnotowywano wiek ciążowy w momencie porodu, masę urodzeniową noworodków oraz sposób porodu.

Oznaczenia stężenia hormonów

W obu grupach stężenie progesteronu i estradiolu w surowicy były oznaczane metodą immunoenzymatyczną (BioChem Immuno-Systems, Allentown, PA, USA).

Oznaczenia PIBF

Podczas pierwszego i drugiego badania kontrolnego od wszystkich uczestniczek eksperymentu pobrano próbki moczu i wykonano oznaczenia stężenia PIBF w moczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA), w opisany wcześniej sposób.¹⁷

W skrócie procedura oznaczeń przedstawiała się następująco: w trakcie inkubacji przez noc w temperaturze 4°C płytki do mikromiarczkowania z 96 zagłębieniami zostały pokryte albo immunoglobuliną IgG przeciw rekombinowanemu ludzkiemu PIBF (100 µl/dolek, 2 µg/ml) w buforze węglanowym o stężeniu 50 mM, o pH 9,6 (płytki 1) albo rekombinowanym ludzkim PIBF (100 µl, 0,5 µg/ml) w 0,5 M buforze Tris o pH 6,5 (płytki 2). W celu uzyskania krzywej standardowej, rekombinowany PIBF (1000 - 0,1 ng/ml) w logarytmicznych rozcieńczeniach 0,5 M buforem fosforanowym (pH 7,3-7,4) inkubowano ze standardową ilością znakowanej biotyny

immunoglobuliny IgG przeciw rekombinowanemu PIBF (400 ng) przez 60 min w temperaturze 37°C. Próbkę moczu rozcieńczono w stosunkach 1/2,5 i 1/5, a następnie inkubowano z 400 ng znakowanej biotyny immunoglobuliny IgG przeciw rekombinowanemu PIBF w 0,5 M roztworze soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS) przez 60 min w temperaturze 37°C, przed dodaniem do płytki 1 przeznaczonej do testu ELISA. W trakcie jednogodzinnej inkubacji w temperaturze 37°C nieswoiste miejsca wiązania na płytce 2 (pokrytej ludzkim rekombinowanym PIBF) zostały zablokowane poprzez dodanie 200 µl 0,1% albuminy z surowicy wołowej (BSA) i 0,5% żelatyny w roztworze PBSTween. Po tym etapie inkubacji 100 µl standardowych roztworów lub próbki moczu przeniesiono z płytki 1 na płytkę 2 i inkubowano przez 1 godz. w temperaturze 37°C. Po trzykrotnym przemyciu płytek roztworem PBS-Tween dodano 100 µl streptawidyny sprzężonej z peroksydazą chrzanową, rozcieńczonej w stosunku 1:1000 (AP Hungary Ltd, Budapeszt, Węgry) w 0,1% roztworze BSA PBS-Tween, a następnie inkubowano płytki przez 30 min w temperaturze 37°C. Reakcję wywołano przez dodanie substratu ortofenylenodiaminy (OPD; Sigma, Budapeszt, Węgry) i zmierzono w długości fali 495 nm.

Analiza statystyczna

Do porównania wartości średnich wykorzystano test t-Studenta. Rozkład zmiennych jakościowych porównano z użyciem testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera.

	Zagrażające poronienie (n = 27)	Zdrowe kobiety z grupy kontrolnej (n = 16)	Poziom istotności
Wiek matki (lata; średnia ± S.D.)	27,07 ± 4,20	26,13 ± 3,50	NS
Liczba przebytych ciąży (średnia ± S.D.)	1,63 ± 0,84	1,75 ± 1,29	NS
Wiek ciążowy podczas pierwszego pobrania próbki	7,94 ± 2,82	8,79 ± 2,47	NS
Wiek ciążowy podczas drugiego pobrania próbki (tygodnie; średnia ± S.D.)	9,48 ± 2,76	10,36 ± 2,37	NS
Odstęp czasowy pomiędzy pierwszym i drugim pobraniem próbki (dni; średnia ± S.D.)	10,04 ± 3,60	10,25 ± 2,46	NS
Palenie tytoniu (%)	n = 6 (22,2)	n = 4 (25,0)	NS
Poziom wykształcenia [n (%)] z wykształceniem podstawowym	n = 3 (11,1 (%))	n = 0	NS

TABELA I.
Porównanie wybranych cech matki u kobiet z zagrażającym poronieniem i zdrowych kobiet w ciąży w grupie kontrolnej

TABELA II.
Wpływ leczenia dydrogesteronem na stężenie PIBF w moczu zdrowych kobiet ciężarnych i pacjentek z zagrażającym poronieniem

PIBF (pg/ml)	Pomiar I (średnia ± S.D.)	Pomiar II (średnia ± S.D.)	Poziom istotności
Zagrażające poronienie (n = 27)	453,3 ± 496,3	1291,6 ± 1132,9	0,008
Grupa kontrolna (n = 16)	1057,9 ± 930,8	1831,6 ± 1979,2	0,26
Poziom istotności	0,001	NS	

TABELA III.
Wpływ leczenia dydrogesteronem na wynik ciąży

	Zagrażające poronienie (n = 27)	Zdrowe kobiety z grupy kontrolnej (n = 16)	Poziom istotności
Poronienie zatrzymane	3/27	1/16	NS
Poród przedwczesny	2/27	0/16	NS
Wiek ciążowy w momencie porodu (tygodnie; średnia ± S.D.)	39,2 ± 2,25	39,5 ± 1,12	NS
Masa urodzeniowa noworodków (g; średnia ± S.D.)	3373,57 ± 789,64	3436,67 ± 343,11	NS

TABELA IV.
Wpływ leczenia dydrogesteronem na stężenie progesteronu i estradiolu w surowicy u zdrowych kobiet ciężarnych i u pacjentek z zagrażającym poronieniem

	Pomiar I (średnia ± S.D.)	Pomiar II (średnia ± S.D.)	I/II
Progesteron (ng/ml)			
Zagrażające poronienie (n = 27)	24,26 ± 11,5	22,13 ± 10,4	1,12
Grupa kontrolna (n = 16)	21,95 ± 9,5	28,18 ± 9,56	0,91
Poziom istotności	NS	0,06	
Estradiol (pg/ml)			
Zagrażające poronienie (n = 27)	603,21 ± 532,6	1042,11 ± 907,7	0,87
Grupa kontrolna (n = 16)	694,5 ± 627,3	1092,52 ± 757,1	0,65
Poziom istotności	NS	NS	

WYNIKI

Nie stwierdzono różnicy pomiędzy kobietami z zagrażającym poronieniem i kobietami z grupy kontrolnej pod względem wieku matki lub wieku ciążowego w momencie włączenia do badania. Średni odstęp czasowy pomiędzy pierwszym i drugim badaniem kontrolnym był również podobny: 10,04 dni w grupie pacjentek z zagrażającym poronieniem i 10,25 dni w grupie zdrowych pacjentek stanowiących grupę kontrolną. Czynne palenie tytoniu zostało zadeklarowane przez prawie 25% kobiet w obu grupach. Kobiety z grupy z zagrażającym poronieniem były mniej wykształcone (Tabela I).

Wpływ dydrogesteronu na stężenie PIBF

Początkowo stężenie PIBF w próbkach moczu u pacjentek wykazujących objawy kliniczne zagrażającego

poronienia było istotnie mniejsze niż u zdrowych kobiet ciężarnych (453,3 pg/ml wobec 1057,94 pg/ml; $P = 0,008$). Po leczeniu dydrogesteronem kobiet z zagrażającym poronieniem stężenie PIBF istotnie wzrosło ($P = 0,001$) do 1291,59 pg/ml. Nie różniły się istotnie od odpowiednich wartości u zdrowych kobiet ciężarnych w próbkach pobranych w drugiej kolejności (1291 pg/ml wobec 1831 pg/ml) (Tabela II).

Wpływ leczenia dydrogesteronem na wyniki ciąży

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy wynikami ciąży pomiędzy kobietami z zagrażającym poronieniem i prawidłową ciążą. Czas trwania ciąży i masa urodzeniowa noworodków były podobne w obu grupach.

Trzy ciąży z rozpoznaniem zagrażającego poronienia i jedna z klinicznie prawidłowym przebiegiem za-

kończyły się poronieniem zatrzymanym. Dwie z grupy kobiet z zagrażającym poronieniem urodziły dziecko przed 37 tygodniem ciąży, podczas gdy w grupie kontrolnej nie doszło do żadnego porodu przedwczesnego (Tabela III).

Wpływ dydrogesteronu na stężenie hormonów płciowych w surowicy

Stężenie progesteronu i estradiolu w pierwszej pobranej próbce było podobne u zdrowych kobiet ciężarnych i u kobiet z zagrażającym poronieniem. W trakcie prawidłowej ciąży doszło do wzrostu stężenia zarówno progesteronu, jak i estradiolu do chwili pobrania drugiej próbki i nie stwierdzono wzrostu stężenia progesteronu w surowicy pacjentek z zagrażającym poronieniem pomimo leczenia dydrogesteronem. Stężenie progesteronu oznaczone w drugich próbkach pobranych w tej ostatniej grupie było istotnie niższe niż u zdrowych kobiet ciężarnych (Tabela IV).

Porównaliśmy również średnie stężenie progesteronu w surowicy i średnie stężenie PIBF w moczu pomiędzy kobietami, u których doszło do poronienia ($n = 4$) i kobietami z późniejszym pozytywnym wynikiem ciąży. U kobiet, u których później doszło do poronienia, stwierdzono podobne stężenie progesteronu w pierwszej pobranej próbce, jak u pozostałych kobiet (19,15 ng/ml wobec 24,42 ng/ml, $P = 0,3$). W próbkach pobranych w drugiej kolejności średnie stężenie P w surowicy było istotnie niższe wśród pacjentek z tej pierwszej grupy niż u pacjentek, które urodziły później żywe dziecko (13,22 ng/ml wobec 26,98 ng/ml, $P = 0,01$). W próbkach pobranych jako pierwsze średnie stężenie PIBF w moczu było niższe u kobiet, u których doszło do poronienia, niż u pozostałych (326,25 pg/ml wobec 728,18 pg/ml, $P = 0,3$) i pozostało niższe również w przypadku próbek pobranych w drugiej kolejności (656,25 pg/ml wobec 1616,53 pg/ml, $P = 0,2$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W tym badaniu wykazaliśmy po raz pierwszy, że leczenie dydrogesteronem kobiet z objawami klinicznymi zagrażającego poronienia wiąże się ze wzrostem wytwarzania PIBF. U kobiet z zagrażającym poronieniem poddanych takiej terapii czas trwania ciąży nie różnił się istotnie od stwierdzanego u zdrowych kobiet ciężarnych, podobnie jak średnia masa urodzeniowa noworodków. Częstość występowania porodów przedwczesnych była tak czy inaczej wyższa w grupie pacjentek z zagrażającym poronieniem, jednak różnica pomiędzy obiema grupami nie osiągnęła znamienności statystycznej. Z przyczyn etycznych nie mogliśmy włączyć do badania grupy kontrolnej nieleczonych pacjentek z zagrażającym poronieniem. Jednak z naszych doświadczeń wynika, że u kobiet z zagrażającym poronie-

niem leczonych chlorowodorkiem drotaweryny, prometazyną i leżeniem w łóżku, częstość poronień wynosi około 25%, co pośrednio sugeruje korzystny wpływ leczenia dydrogesteronem.

Wcześniej Polgar i wsp.¹⁷ wykazali, że stężenie PIBF ulega stałemu wzrostowi w trakcie prawidłowej ciąży, w przeciwieństwie do ciąży patologicznej. Wykazana niniejszym indukcja PIBF u kobiet z zagrażającym poronieniem leczonych dydrogesteronem sugeruje, że przywrócenie prawidłowego stężenia PIBF może być mechanizmem odpowiedzialnym za poprawę odsetka żywych narodzin w wyniku suplementacji tej substancji. Ten sam mechanizm był już sugerowany przez Joachima i wsp.¹⁸ na modelu mysim.

Wartość terapeutyczna suplementacji progesteronu u pacjentek z zagrażającym poronieniem nie została jeszcze w sposób wystarczający ustalona. Minimalna wielkość koniecznej suplementacji progesteronowej wymagana do utrzymania ciąży u myszy jest bardzo zmienna na różnych etapach ciąży i jest częściowo zależna od estradiolu.¹⁹ Stężenia hormonów we wczesnej ciąży mogą mieć wartość rokowniczą, jeżeli chodzi o jej wynik.²⁰ Stężenie estradiolu, progesteronu i całkowite stężenie testosteronu w surowicy u pacjentek z poronieniem zatrzymanym lub z ciążą bez zarodka jest znacznie niższe niż w grupie kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży. Stwierdzono, że stężenie progesteronu powyżej 12,3 ng/ml jest czułą i swoistą metodą wykrycia prawidłowej ciąży.²⁰ Progesteron może być dobrym markerem identyfikującym przypuszczalne zagrożenie poronieniem u ludzi, a terapia progesteronozastępcza może wyeliminować to zagrożenie dzięki indukcji odpowiedzi immunologicznej ze strony doczesnej, z udziałem limfocytów Th2.²¹

W najnowszym przeglądzie klinicznym prac na temat oceny i leczenia zagrażającego poronienia²² stwierdzono, że brak jest przekonujących danych na temat wpływu suplementacji progesteronu na zagrażające poronienie, głównie ze względu na słabą strukturę przeprowadzonych do tej pory badań. Ostatnio dokonano oceny przydatności suplementacji progesteronowej na odsetek poronień w różnych sytuacjach klinicznych w ramach metaanalizy; nie przedstawiono jednak oddzielnej analizy wpływu progesteronu na poronienia zagrażające.²³ Co więcej, dalej pozostaje otwarta kwestia, czy suplementacja progesteronu może być korzystna u kobiet z prawidłowym stężeniem progesteronu.

Joachim i wsp.¹⁸ wykazali, że u zwierząt w sytuacji stresowej dochodzi do obniżenia stężenia progesteronu i PIBF w osoczu oraz zmniejszenia intensywności zabarwienia receptorów progesteronowych w miejscu kontaktu tkanek płodowych z maczynymi, łącznie z podwyższoną częstością poronień. Wstrzyknięcie dydrogesteronu eliminowało wpływ stresu na częstość poronień. Co więcej, podawanie tej substancji prowa-

dziło do podwyższenia stężenia PIBF u myszy w stanie stresu, jednak nie wpływało na stężenie progesteronu. Blois i wsp.²⁴ stwierdzili, że substytucja progesteronowa przy użyciu dydrogesteronu koryguje poronny wpływ narażenia na stres poprzez zmniejszenie częstości indukowania cytokin Th1 za pośrednictwem szlaku zależnego od CD8.

Stężenie progesteronu u ludzi wykazuje jedynie niewielką zmienność w pierwszym trymestrze. Chociaż w tym badaniu stężenie progesteronu w pierwszych próbkach u kobiet z zagrażającym poronieniem nie było szczególnie niskie, stres związany z objawami zagrażającego poronienia mógł obniżyć stężenie progesteronu do chwili wykonywania ponownego pobrania próbek, w związku z czym suplementacja progesteronem mogła mieć korzystny wpływ. Pomimo leczenia preparatem Duphaston stężenie progesteronu w surowicy w momencie drugiego pobrania próbek u kobiet z zagrażającym poronieniem było istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej. Równocześnie doszło do wzrostu stężenia PIBF po leczeniu. To pozornie paradoksalne odkrycie wynika z faktu, że dydrogesteron nie jest wykrywany przy użyciu przeciwciał antyprogesteronowych, jednak po związaniu się z receptorem progesteronowym może indukować PIBF w tym samym stopniu, co endogeny progesteron.²⁵

Dane te sugerują, że podawanie dydrogesteronu może prowadzić do poprawy odsetka żywych narodzin wśród kobiet z zagrażającym poronieniem w wyniku indukcji wytwarzania PIBF.

Podziękowania

Niniejsza praca powstała przy wsparciu stypendiów węgierskiego Narodowego Funduszu Nauki (OTKA T031737), Węgierskiego Ministerstwa Zdrowia (ETT 347/2000) oraz Węgierskiej Akademii Nauk.

PIŚMIENNICTWO

1. Stites DP, Bugbee S, Siiteri PK: Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation - relevance to immunosuppression in pregnancy. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 215-228.
2. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Manetti R, Annunziato F, Livi C, Romagnani S, Maggi E: Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established T cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-133.
3. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA: Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl. 1): 46-59.
4. Szekeres-Bartho J, Kilar F, Falkay G, Csernus V, Torok A, Pacsa AS: Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 9: 15-19.
5. Szekeres-Bartho J, Aufran B, Debre P, Andreu G, Denver L, Chaouat G: Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989; 122: 281-294.
6. Szekeres-Bartho J, Par G, Dombay GY, Smart YC, Volgyi Z: The anti-abortion effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997; 177: 194-199.
7. Szekeres-Bartho J, Par G, Szereday L, Smart CY, Achacz I: Progesterone and non-specific immunological mechanisms in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 176-182.
8. Szekeres-Bartho J, Szekeres GY, Debre P, Aufran B, Chaouat G: Reactivity of lymphocytes to a progesterone receptor-specific monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1990; 125: 273-283.
9. Faust Z, Laškarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J: Progesterone induced blocking factor inhibits degranulation of NK cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 71-75.
10. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Beaman KD, Beer AE, Kwak-Kim J: Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 77-86.
11. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A: Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2000; 15: 2011-2017.
12. Szereday L, Varga P, Szekeres-Bartho J: Cytokine production in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 418-422.
13. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL: Monocytes are primed to produce the TH1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cell. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 490-497.
14. Chaouat G: Innately moving away from the TH1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 393-395.
15. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG: A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 81-95.
16. El-Zibdeh MY: Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 44.
17. Polgár B, Nagy E, Mikó É, Varga P, Szekeres-Barthó J: Urinary Progesterone-Induced Blocking Factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod* 2004; 71: 1699-1705.
18. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, Douglas AJ, Fest S, Knackstedt M, Klapp BF, Arck PC: The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003; 68: 931-940.

19. Milligan SR, Finn CA: Minimal progesterone support required for the maintenance of pregnancy in mice. *Hum Reprod* 1997; 12: 602-607.
20. Aksoy S, Celikkanat H, Senoz S, Gokmen P: The prognostic value of serum estradiol, progesterone, testosterone, and free testosterone levels in detecting early abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 5-8.
21. Arck P: Stress and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33: S40-S42.
22. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G: Threatened miscarriage: evaluation and management. *Br Med J* 2004; 329: 152-155.
23. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA: Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003511.
24. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, Arck PC: Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004; 172: 5893-5899.
25. Raghupathy R, Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J: Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent abortion. *BJOG* published online 1 March 2005; doi: 10.1111/j. 1471-0528.2005.00633. x

