

А.Д. МАКАЦАРИЯ,
Е.Б. ПЕРЕДЕРЯЕВА,
Т.Б. ПШЕНИЧНИКОВА

ММА им. И.М. Сеченова

Особенности применения натурального прогестерона в профилактике осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом

Метаболический синдром (МС) – одна из наиболее спорных проблем в современной медицине и является состоянием высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, тромбоэмболий.

Проблема ожирения и метаболического синдрома встает перед акушерами-гинекологами при ведении женщин во время беременности, родов, в послеродовом периоде.

Метаболический синдром рассматривается как одна из важнейших основ множества патологических состояний, осложняющих течение беременности, родов, послеродового периода, а также оказывающих влияние на соматическое и репродуктивное здоровье женщины.

Компонентами МС являются: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе или инсулиннезависимый сахарный диабет (СД 2 типа), артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия. В настоящее

время в данный симптомокомплекс также включают гиперлептеинемия, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус (повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1)), гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В апреле 2005 г. Международная федерация по диабету определила единые критерии диагностики МС: обязательный критерий – центральный тип ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см – у женщин европеоидной расы) плюс минимум 2 из 4 критериев (уровень ТГ 1,7 ммоль/л или выше либо специфическое лечение дислипидемии; уровень ЛПВП ниже 1,03 ммоль/л у мужчин и ниже 1,29 ммоль/л – у женщин либо специфическое лечение; артериальное дав-

ление выше 130/85 мм рт. ст. либо антигипертензивная терапия; уровень глюкозы натощак 5,6 ммоль/л или выше либо ранее выявленный СД 2 типа).

Проблема избыточной массы тела и МС весьма актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода.

Выявлены основные метаболические и гормональные нарушения, сопровождающие наличие андрогенного ожирения и приводящие к нарушениям репродуктивной функции.

Гормональные нарушения, сопутствующие висцерально-абдоминальному ожирению:

- повышение кортизола;
- повышение тестостерона и андростендиона у женщин;
- снижение прогестерона;
- снижение соматотропного гормона;
- повышение инсулина;
- повышение норадреналина.

Таким образом, ожирение – это сложное нейроэндокринное и метаболическое заболевание, которое влечет за собой большое число расстройств в репродуктивной системе, осложненный беременности, которые включают бесплодие, повышение АД во время беременности, АГ, преэклампсию, гестационный сахарный диабет, переносимую беременность, а также повышение частоты фетальной макросомии, врожденных уродств плода, родовой травмы новорожденного, материнского травматизма в родах. Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя де-

Утрожестан – препарат полностью идентичный натуральному прогестерону. Одной из главных особенностей Утрожестана является его естественный метаболизм, абсолютно идентичный метаболизму эндогенного (яичникового) прогестерона, что предопределено его химической формулой, которая не отличается от таковой эндогенного прогестерона. Все метаболиты Утрожестана идентичны метаболитам эндогенного прогестерона.

фекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов.

Осложнения в родах и послеродовом периоде включают: нарушения родовой деятельности, дистоцию плечиков плода, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокую частоту оперативных вмешательств, индукцию родов.

Таким образом, пациентки с ожирением и МС относятся к группе риска по возникновению самых различных осложнений в течение периода гестации.

Следует отметить, что патогенез большинства осложнений беременности связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процессы имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе синдром потери плода (СПП) у женщин с МС нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной) с другими факторами, такими, как, эндокринный фактор.

Важнейшим гормоном беременности является прогестерон. Основной орган-мишень для этого гормона – матка, где эффекты прогестерона направлены на поддержание децидуальной оболочки, кроме того, прогестерон выступает в качестве мощного релаксанта гладкомышечных элементов миометрия, кровеносных сосудов и других органов, обеспечивая их адаптацию к беременности.

Также установлено, что в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 ((PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уров-

ня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлена на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином.

Помимо этого, при нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие с киллерингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов II типа (Th II). Т-хелперы II типа продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10). Регуляторное действие ИЛ-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). В экспериментах на мышах показано, что урокиназный активатор плазминогена играет важную роль в процессах инвазии трофобласта и перестройки эпителия матки, а также в поддержании равновесия между фибриногеном и фибринолизом в децидуальной ткани. Таким образом, прогестерон посредством Th II и ИЛ-3 влияет также на локальные механизмы гемостаза в эндометрии. PIBF стимулирует защиту эндометрия от отторжения эмбриона. При низком содержании прогестерона вырабатывается мало PIBF и происходит активация натуральных киллеров. Клетки трофобласта не резистентны к лизису активированными НК-клетками. Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через

Т-хелперы 1 типа (Th I), которые продуцируют провоспалительные цитокины: ФНО α , ИЛ-1, 2, 6, 12, 18. Т-хелперы 1 типа способны активировать прямую протромбиназу, что способствует тромбозу сосудов плаценты.

Как было сказано выше, при висцерально-абдоминальном ожирении, характерном для МС, имеют место гормональные нарушения: гиперандрогения, дефицит прогестерона.

Утрожестан – единственный в настоящее время препарат натурального прогестерона (после инъекционной формы масляного раствора прогестерона), который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий Ямс). Микроиницированная форма обеспечивает максимальную биодоступность как при пероральном, так и интравагинальном применении.

Таким образом, дефицит прогестерона у женщин с ожирением и МС может приводить к нарушению процессов инвазии трофобласта, имплантации, а следовательно, и синдрому потери плода.

Дефицит прогестерона важно корректировать с использованием наиболее безопасного препарата, учитывая уже имеющиеся нарушения. В случае выявления у женщин с МС дефицита прогестерона, а также неполноценности лютеиновой фазы (НЛФ) по тестам функциональной диагностики, мы рекомендуем назначать препарат натурального прогестерона Утрожестан у женщин с МС.

Утрожестан – единственный в настоящее время препарат натурального прогестерона (после инъекционной формы масляного раствора прогестерона), который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий Ямс). Микроиницированная форма обеспечивает максимальную биодоступность как при

пероральном, так и интравагинальном применении.

Утрожестан – препарат полностью идентичный натуральному прогестерону. Одной из главных особенностей Утрожестана является его естественный метаболизм, абсолютно идентичный метаболизму эндогенного (яичникового) прогестерона, что предопределено его химической формулой, которая не отличается от таковой эндогенного прогестерона. Все метаболиты Утрожестана идентичны метаболитам эндогенного прогестерона:

- все метаболиты образуются благодаря взаимодействию с 5 α ,5 β -редуктазами;
- связь с 5 α ,5 β -редуктазами у препарата Утрожестан возможна только благодаря точному копированию формулы натурального прогестерона;
- это взаимодействие позволяет Утрожестану полностью повторять метаболизм эндогенного прогестерона.

Ни один из синтетических аналогов не обладает этим важным свойством.

Основные метаболиты натурального прогестерона: α , β -прегнандиол, α , β -прегненолон, α , β -прегнандион, 20- α -дигидропрогестерон, 17-ОН-прогестерон.

Таким образом, естественные метаболиты:

- дополняют, усиливают все свойства натурального прогестерона, его прогестагенные свойства;

- каждый из них обладает определенными особенностями воздействия на организм;

- естественные метаболиты не имеют побочных эффектов.

Благодаря этому действие препарата Утрожестан физиологично для организма женщины.

Клинические эффекты Утрожестана аналогичны эндогенному прогестерону:

- прогестагенный эффект;
- антиэстрогенный эффект;
- антиальдостероновый эффект;
- антиандрогенный эффект (физиологический эффект регуляции уровня андрогенов);
- токолитический эффект;
- успокаивающий эффект;
- положительный нейротропный эффект.

Антиэстрогенное действие Утрожестана обусловлено следующими моментами:

- натуральный прогестерон осуществляет качественную физиологическую защиту эндометрия, матки, молочных желез;
- естественный метаболит 5 α -прегнандион препятствует митотической активности, действуя на уровне рецепторов в «органе мишени» – матке.

Только натуральный прогестерон способен осуществлять физиологическую регуляцию андрогенов, тем самым контролирует уровень мужских половых гормонов в организме женщины. При гиперандрогении

снижает активность мужских половых гормонов в организме женщины. Прогестерон способен конкурировать с тестостероном за 5 α -редуктазу стероидов. Этот фермент превращает тестостерон в значительно более активный андроген – 5 α -дигидротестостерон, а прогестерон – в 5 α -дигидропрогестерон (5 α -прегнандион). Благодаря конкурентным взаимоотношениям, прогестерон ослабляет образование активного андрогенного метаболита, т. е. проявляет антиандрогенную активность. Синтетический прогестин дидрогестерон таким свойством не обладает. Антиандрогенный эффект прогестерона усиливается тем, что его естественный метаболит 5 α -прегнандион имеет сродство к рецепторам андрогенов и, конкурируя с последними в процессе рецепторного связывания, ослабляет их специфический андрогенный эффект.

Два уровня регуляции андрогенов:

- взаимодействие с ферментом 5 α -редуктазой (уменьшение образования самого активного метаболита дигидротестостерона);
- взаимодействие естественного метаболита 5 α -прегнандиона с рецепторами тестостерона в эндометрии (защитное действие метаболита на эндометрий – второй уровень регуляции).

Избыток андрогенов у беременной может неблагоприятно сказаться на течении беременности, обмене веществ. Защитное действие прогестерона в отношении андрогенов материнского организма является достаточно существенным, поскольку во время беременности активизируется образование андрогенных стероидов в коре надпочечников (наряду с кортикостероидами), и они свободно проникают к плоду через плаценту. Кроме того, повышенный уровень эндогенных андрогенов в материнском организме практически неизбежен, если у женщины имеется врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, МС. ➡

Утрожестан обладает эффектом физиологического контроля уровня андрогенов. Утрожестан, как и натуральный прогестерон, обладает способностью контролировать уровень андрогенов, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода; не оказывает влияния на половую дифференцировку головного мозга плода, не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов; не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза. Благодаря умеренному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме, не вызывает увеличение массы тела. Основные метаболиты Утрожестана неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона. Все эти свойства Утрожестана важны в случае применения его у женщин с ожирением и МС.

Утрожестан®

100 мг, 200 мг
натуральный прогестерон для
перорального и вагинального применения

- ✓ Полностью идентичен эндогенному прогестерону
- ✓ Является физиологическим антагонистом альдостерона, выводит избыточное количество жидкости и Na^+
- ✓ Регулирует уровень андрогенов
- ✓ При приеме внутрь оказывает успокаивающий эффект
- ✓ Идеальная комбинация с эстрогенами при гормонозаместительной терапии



Антиальдостероновое действие Утрожестана связано с тем, что он, полностью повторяя химическую формулу прогестерона, конкурентно взаимодействует с рецепторами альдостерона. Таким образом, регулирует водно-электролитный баланс, способствует выведению жидкости и натрия. Следует отметить, что прием 200 мг Утрожестана аналогичен приему 25-50 мг спиронолактона.

Важнейший механизм токолитического действия прогестерона состоит в том, что его метаболит 5 α -прегнандион способен ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миоэпителий путем блокады окситоциновых рецепторов. Синтетические же прогестины не превращаются в 5 α -прегнандион. Также следует отметить, что естественные метаболиты 5 β -прегненолон, 5 β -прегнадион обладают свойствами усиливать токолитические эффекты натурального прогестерона.

Натуральный прогестерон обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему:

- конкурентное взаимодействие с рецепторами альдостерона в сосудах почек, миокарда;
- в синергизме с эстрогенами оказывает защитное влияние на эндотелий сосудов (апоптоз, клеточная адгезия);
- положительное влияние на гладкую мускулатуру и соединительную ткань артериальной стенки (эластичность сосудов);
- уменьшение активности макрофагов, снижение образования «пенистых клеток».

Положительным моментом применения Утрожестана у беременных является снижение чувства тревоги за счет анксиолитического действия нейростероидов – естественных метаболитов прогестерона, которые образуются в головном мозге.

В случае наличия беременных с МС антифосфолипидного синдрома применение Утрожестана имеет особое значение. Известно, что при наличии антифосфолипидного синдрома имеет место влияние на β -ХГЧ и вторичное снижение концентрации прогестерона. Характерно, что в такой ситуации введение извне ХГЧ неэффективно. Таким образом, единственно возможный путь – замещение дефицита прогестерона.

Как правило, у пациенток с МС и СПКЯ практически всегда имеет место относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность и гиперандрогения.

Утрожестан обладает бесспорным преимуществом у беременных с МС.

Утрожестан обладает эффектом физиологического контроля уровня андрогенов. Утрожестан, как и натуральный прогестерон, обладает способностью контролировать уровень андрогенов, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода; не оказывает влияния на половую дифференцировку головного мозга плода, не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов;

не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза. Благодаря умеренному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме, не вызывает увеличение массы тела. Основные метаболиты Утрожестана неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона. Все эти свойства Утрожестана важны в случае применения его у женщин с ожирением и МС.

Утрожестан применяют в дозе 2-3 капсулы с 17 по 26 день цикла зачатия, при наступившей беременности – до 12-20 недели беременности в зависимости от показателей гормонов и клинической картины. При наличии диагностированной гиперандрогении – до 24 недели. Пациенткам с гиперандрогенией рекомендуется обязательное назначение Утрожестана с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогемии, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены. При беременности наиболее широко применяется вагинальная форма (по 1 капсуле 2-3 раза в день) вследствие достаточно высокой абсорбции, первичного прохождения через эндометрий, высокой эффективности и удобства применения.

Коррекция гормонального дисбаланса у женщин с метаболическим синдромом, начатая с фертильного цикла, является одним из методов комплексной дифференцированной профилактики акушерских осложнений, включая СПП. 

Литература

1. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. 520 с.
2. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 440 с.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ, 2001; том 9, № 2: 56-62.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: МЕДПРАКТИКА, 2002. 127 с.
5. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург: УГМА, 2001. 160 с.
6. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск.: Издательство «ЗАО «Челябинская Межрайонная типография», 2001. 96 с.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
8. Манухин И.Б., Геворкян М.А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 1999; № 4: 7-13.
9. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: «МЕДпресс-информ», 2004, с. 139-153, 155-158, 274-275, 285-330.
10. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: «Триада-Х», 1999. С. 718-743.
11. Naeye R.L. Maternal body weight and pregnancy outcome. // Am J Clin Nutr. 1990 Aug; 52(2): 273-9.
12. Rachel L., Sheiner E. Maternal obesity as a risk factor for complications in pregnancy, labor and pregnancy outcomes // Harefuah. 2005 Feb; 144(2): 107-11, 150.
13. Sheiner E., Levy A., Menes T.S., Silverberg D., Katz M., Mazor M. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery // Paediatr Perinat Epidemiol. 2004 May; 18(3): 196-201.
14. Szymanska M., Suchonska B., Wielgos M., Bomba-Opou D., Marianowski L. Pregnancy and labor in obese women // Ginekol Pol. 2003 Jun; 74 (6): 446-50.
15. Valentin T.D., Sorensen J.A., Andreasen E.E. Obese pregnant women have complicated deliveries // Ugeskr Laeger. 2003 Mar 3; 165(10): 1027-30.