Міністерство охорони здоров'я
Асоціація акушерів-гінекологів України
Дніпропетровська медична академія

Дніпропетровськ
26-27 березня

Актуальные вопросы репродуктивной медицины

26-27 марта в г. Днепропетровске прошло одно из самых крупных и ярких событий 2015 г. в сообществе акушеров-гинекологов: научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины», организованная Министерством здравоохранения, Ассоциацией акушеров-гинекологов и Днепропетровской медицинской академией. Мероприятие проходило в «Меноре» – крупнейшем центре культурной и деловой жизни г. Днепропетровска и Украины, аналогов которому нет в мире. Мраморные залы уникального архитектурного сооружения вместили более 800 делегатов из всех регионов Украины.

Делегатов поприветствовал **главный внештатный акушер-гинеколог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский**, сделав акцент во вступительном слове на состоянии репродуктивного здоровья женского населения и проблеме бесплодия в Украине.

Мы надеемся, что проведение подобной конференции акушеров-гинекологов в патриотическом г. Днепропетровске в дальнейшем станет хорошей традицией, основой укрепления конструктивных связей между врачами Украины, ближнего и дальнего зарубежья, позволит нашим коллегам обменяться передовым опытом различных регионов нашей страны и выработать стратегию дальнейшего улучшения репродуктивного здоровья населения Украины.

Столь масштабное мероприятие в такое сложное для страны время было проведено на самом высоком уровне благодаря сотрудникам кафедры под руководством **профессора Валентина Александровича Потапова**, возглавляющего кафедру и Днепропетровскую областную ассоциацию акушеров-гинекологов на протяжении многих лет. Валентин Александрович открыл конференцию словами благодарности за оказанное доверие и проявленный интерес докторов к конференции: «В то время, когда Украина переживает трудные времена, эта конференция – свидетельство воплощения в жизнь главного ее лозунга – Украина уверенно отстаивает свое будущее и мировые ценности.

После приветствия делегатов неожиданно, вопреки ожиданиям врачей, в зале погас свет, зазвучала музыка, и на экране ожила история любви из песка, которая закончилась, как и положено в счастливой семье, рождением долгожданного и любимого малыша. Такое открытие конференции лишний раз напомнило о главной роли женщины на Земле – продолжение рода, а также благородной специальности акушеров-гинекологов, которые делают все возможное, а порой и невозможное, чтобы женщина познала радость материнства.

В этой статье мы представим несколько докладов из пленарного заседания.

Доклад **академика НАМН Украины Александра Григорьевича Резникова** был посвящен гиперандрогенным состояниям и репродуктивной функции женщин (потенциальные риски и пути их преодоления).

Присутствие мужских половых гормонов (андрогенов) в организме женщины обусловлено их важной физиологической ролью. Тестостерон и андростендион образуются в яичниках и коре надпочечных желез. Они служат незаменимыми субстратами для синтеза эстрогенов, активируют либидо, проявляют анаболические эффекты в мышцах, костной ткани, стимулируют эритропоэз. Действие андрогенов в органах-мишенях реализуется через специфические клеточные белки-рецепторы. Однако регуляция секреции, транспорта и метаболизма андрогенов нередко дает сбои, вследствие чего могут развиваться гиперандрогенные состояния.

Патогенное влияние андрогенов проявляется на всех уровнях системы гипоталамус-гипофиз-яичники, нарушая эндокринную и генеративную функции. В гипоталамических центрах нейроэндокринной регуляции андрогены тормозят секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, в гипофизе – его способность стимулировать секрецию гонадотропных гормонов в яичниках вызывает склерозирование оболочки, образование фолликулярных кист.

Наряду с истинной гиперандрогенией (ГА), обусловленной гиперсекрецией андрогенов яичниками или надпочечниками (СПКЯ – синдром поликистозных яичников, адреногенитальный синдром, опухоли), достаточно часто встречаются и другие формы ГА – транспортная, рецепторная, метаболическая, ятрогенная. Существуют и вторичные ГА, сопровождающие гипотиреоз, гиперпролактинемию, болезнь Кушинга и др. ГА – это многоликое состояние, которое проявляется в виде гинекологической патологии (СПКЯ, нарушения менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие), дермопатий (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) и значительно увеличивает риск развития рака матки и яичников, сердечно- сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа, ожирения.

Гормональная фармакотерапия гиперандрогенных состояний

Гормонально-активные опухоли яичников и надпочечников подлежат немедленному удалению, пролактиномы гипофиза лечат разными способами. Что же касается хирургических методов лечения СПКЯ, то они почти полностью уступили место фармакотерапии, не говоря уже о других формах ГА. Как правило, медикаментозное лечение начинают с назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), желательно содержащих антагонисты рецепторов андрогенов (антиандрогены). По химическому строению различают стероидные и нестероидные антиандрогены. К стероидным относятся ципротерона ацетат (ЦПА) и другие препараты прогестинового ряда.

Гиперандрогения в аспекте функциональной тератологии

Гиперандрогения значительно уменьшает вероятность зачатия и осложняет беременность, а также создает риски для развития плода женского пола и формирования его нейроэндокринной системы и полового поведения в половозрелом возрасте. Более того, возрастает риск невынашивания, преждевременных родов, гестозов, мертворождений. Преодолевая плацентарный барьер и воздействуя на еще незрелый мозг плода женского пола, андрогены нарушают его половую дифференциацию, программируя развитие мозга по мужскому типу. Эти нарушения в будущем манифестируют в виде СПКЯ, нарушений менструального цикла, ановуляции и даже гомосексуальной ориентации. Отмечаются отклонения в функционировании иммунной системы, метаболические расстройства. Как показали наши экспериментальные исследования, страдает и адаптивная функция системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечных желез.

Эти факты вписываются в концепцию функциональной тератологии, предметом которой является изучение отдаленных последствий нарушений раннего программирования развития центральной нервной системы, нейроэндокринной, иммунной и других функциональных систем плода. Например, клинические наблюдения свидетельствуют о повышении риска гомосексуального поведения и других репродуктивных аномалий у взрослых мужчин, матери которых и, соответственно, их плоды в среднем триместре беременности испытали продолжительный и сильный стресс. Причиной синдрома пренатального стресса является снижение секреции тестостерона семенниками плода под влиянием индуцированного стрессом выброса опиоидов и последующего уменьшения секреции гипофизарного лютеинизирующего гормона. Вследствие андрогенного дефицита в критическом периоде развития мозга он не получает необходимой стимуляции тестостероном и формируется по генетически детерминированному женскому типу.

Наши экспериментальные исследования показали, что «феминизация» полового поведения самцов лабораторных животных может быть следствием применения известного гипотензивного средства – блокатора кальциевых каналов нимодипина.

Справедливости ради нужно подчеркнуть, что в современной медицине доклиническое изучение безопасности препаратов, предназначенных для применения в период беременности, базируется на исследовании эмбрио- и фетотоксичности, их тератогенных эффектов, игнорируя отдаленные эффекты. Поэтому необходимо проявлять максимальную осторожность при назначении таких лекарственных средств (ЛС), в том числе препаратов прогестинового ряда.

Природный гормон прогестерон и его место в прегравидарной подготовке и сохранении беременности при ГА

Задача акушера-гинеколога состоит в эффективной и безопасной для матери и плода прегравидарной подготовке и сохранении беременности.

В этом вопросе целесообразно обратиться к врачам, чья специальность и ежедневная деятельность посвящены исключительно борьбе с бесплодием и сохранению беременности. Репродуктологи являются экспертами в области бесплодия и сохранения беременности, ведь женщина, длительно страдающая бесплодием и решившаяся на циклы ВРТ ради счастья материнства, идет на определенные риски и немалые финансовые затраты. Каждая попытка может быть последним шансом забеременеть и родить ребенка. Соответственно, в протоколы ВРТ будут включены самые

эффективные и максимально безопасные препараты. **На XVI Международном конгрессе по репродукции (г. Берлин, 18-21 марта) ведущий репродуктолог одной из лучших европейских клиник вспомогательных репродуктивных технологий, профессор Питер Плато (г. Брюссель) представил данные всемирного опроса, проведенного в 408 клиниках в 82 странах на пяти континентах, опубликованные в 2014 г.; в 77% случаев использовался интравагинально введенный микронизированный прогестерон** (самый назначаемый – Утрожестан). Это не случайно, потому что при таком способе введения прогестерон быстро всасывается, избегает первичного пассажа через печень, адресно доставляется к матке и демонстрирует относительно стабильную физиологическую концентрацию в крови. **Частота назначения инъекционных форм сократилась до 5% (вместо 13% еще в 2009 г.), а пероральных форм гестагенов – до 0,5%. Согласитесь, сложно представить, что репродуктологи не заинтересованы в сохранении столь желаемых беременностей и используют в своей практике менее эффективные препараты. Именно поэтому репродуктологи включают вагинальный микронизированный прогестерон в международные протоколы.**

Symposium Progesterone from conception to delivery: the multifaceted role in biology and therapy (Session of the PREIS school Educational program)

Di Renzo Gian Carlo (IT) Introductory remarks: is progesterone and old story just revisited?

Platteau Peter (BE) Progesterone in IVF and OHSS

Hassan Sonia (US) Natural progesterone for prevention preterm delivery

Хотелось бы также отметить еще несколько докладов, прозвучавших на XVI конгрессе по репродукции, который в этом году прошел 18-21 марта в г. Берлине. **Жан Карло Ди Ренцо (профессор, почетный генеральный секретарь Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO)** в своем докладе представил европейские протоколы (опубликованные им в январе текущего года), согласно которым рекомендуется проводить сонографическое исследование шейки матки всем женщинам с одноплодной беременностью с 19-го по 24-ю неделю гестации и назначать вагинальный прогестерон в виде геля или мягких капсул (200 мг Утрожестана) на ночь всем женщинам с длиной шейки матки <25 мм до 36 нед и 6 дней, с целью профилактики ПР. В дополнение доклада Ди Ренцо **Sonia S. Hassan (профессор отделения акушерства и гинекологии отдела материнской и фетальной медицины, г. Детройт, США)** продемонстрировала экономическую выгоду, которая была получена от внедрения скрининга шейки матки: 19 млн долларов США на каждые 100 тыс. женщин. А главное, такой простой

рутинный метод и недорогая профилактика спасут тысячи семей от трагедий. Sonia S. Hassan также анонсировала начало клинических исследований относительно эффективности прогестерона при вынашивании двойни.

Все-таки хотелось бы напомнить, что независимо от способа синтеза прогестерона он является естественным гормоном, поскольку его молекулярная структура абсолютно идентична молекуле прогестерона, вырабатываемой яичниками и надпочечниками. Все остальные прогестины, как бы незначительно они ни отличались по химическому строению от прогестерона, принято называть синтетическими. К ним относятся дидрогестерон, левоноргестрел, диеногест и др. И это принципиально важно, ведь даже незначительные модификации структуры молекулы могут резко изменить ее химические и токсические свойства, как видно на примере сравнения воды (H_2O) и перекиси водорода (H_2O_2).

Не менее существенно, что в качестве природного гормона прогестерон a priori наиболее безопасен в отношении здоровья плода. Утрожестан биоидентичен прогестерону и обладает всеми эффектами прогестерона, необходимыми для физиологичного сохранения беременности.

По данным 9 рандомизированных исследований, прогестерон не оказывал отрицательного влияния на мать и плод.

Оценивая возможные риски от применения любых других препаратов для сохранения беременности, всегда следует помнить, что их полезные эффекты представляют собой лишь верхушку айсберга, а в глубине могут скрываться неожиданные «сюрпризы» негативных отдаленных последствий для плода.

Одним из наиболее ярких был доклад «Фетоплацентарная недостаточность: в поисках фантома» **доктора медицинских наук, профессора Сергея Николаевича Занько (г. Витебск, Беларусь)**.

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение беременности, при котором фетометрические показатели и/или масса тела плода не достигают минимальных значений для соответствующего срока гестации.

Наличие ЗРП определяет более высокую неонатальную заболеваемость, которая в 8 раз выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела, частота осложнений со стороны ЦНС регистрируется в 15,9% случаев. Также известно, что у детей, рожденных с гипотрофией, на 40% повышен риск заболевания сахарным диабетом 2 типа, в 3 раза увеличен риск возникновения артериальной гипертензии, метаболического синдрома в зрелом возрасте.

По данным ВОЗ, число новорожденных с гипотрофией колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США частота ЗРП варьирует от 3 до 7%. В связи с этим ранняя и достоверная диагностика ЗРП во время беременности потенциально позволит уменьшить частоту неблагоприятных перинатальных исходов, а также снизить вероятность появления с возрастом таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром. Методы современной клинической диагностики ЗРП в настоящее время включают пальпацию живота, измерение высоты стояния дна матки, ультразвуковую фетометрию, ультразвуковое определение предполагаемой массы плода. **Систематический обзор в Cochrane Database of Systematic Reviews показал, что рутинное проведение фетометрии после 24 нед у беременных группы низкого риска не улучшает перинатальные исходы у данных пациенток.** Использование биофизических тестов, включающих индекс амниотической жидкости, допплеровское исследование, кардиотокография и биофизический профиль плода малоэффективны для диагностики ЗРП.

Ни один акушер-гинеколог в мире не вылечил состояние, которое определяется как ЗРП, потому что оно представляет собой «внутриутробный шок» в виде синдрома «полиорганной недостаточности плода». За этим следует редукция клеток, которая не подлежит восстановлению во внеутробном состоянии, а значит, ведет к заболеваемости, инвалидности и смертности таких детей. Единственным реальным путем профилактики подобных состояний является гормональная поддержка таких беременных в первой половине беременности в сроки плацентации (6-8 нед и 16-18 нед беременности).

В наших исследованиях и национальных протоколах для этих целей используется микронизированный вагинальный прогестерон Утрожестан. Его применение можно начинать с прегравидарной подготовки в группах риска развития фетоплацентарной недостаточности и продолжать в первой половине беременности, перекрывая названные ранее сроки беременности.

Чрезвычайно важно при выборе препарата понимать, что нередко у этих пациенток применение прогестерона целесообразно во второй половине беременности как метод гормонального или сочетанного токолиза, если присоединяется угроза преждевременного прерывания беременности, что наблюдается достаточно часто. В этом случае должен соблюдаться принцип: одна беременность – один прогестерон. И этим препаратом может и должен быть Утрожестан, поскольку он имеет разрешительную нормативную базу во второй половине беременности.

Учет срока беременности, на котором диагностирована ЗРП, важен для определения времени и пути родоразрешения. По нашему мнению, представляется рациональным выделение сроков 22-27, 28-34 и свыше 34 нед беременности. Такое деление позволяет стратифицировать пациенток по возникающему риску неблагоприятных перинатальных исходов при родоразрешении в данные сроки беременности, а также определить объем диагностических и терапевтических мероприятий, направленных на снижение данных рисков. Представляется, что предложенный дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения беременности, подразумевающий параллельный учет данных анамнеза, имеющихся факторов риска формирования ЗРП, особенностей течения беременности, срока беременности, данных динамического наблюдения за состоянием плода, может оказаться полезным для практического здравоохранения с целью определения времени и характера родоразрешения пациенток с гипотрофией плода и тем самым улучшит перинатальные и отдаленные исходы.

Об особенностях клинической фармакологии у беременных рассказал **проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур.**

Согласно статистическим данным свыше 80% женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов как по назначению врача, так и самостоятельно.

Реальные показатели свидетельствуют о том, что практически каждая женщина в период беременности принимает от 3 до 8 ЛС.

Иногда эмбриону (плоду) за период своего развития приходится контактировать более чем с десятком различных препаратов, что, естественно, не может быть для него безразличным.

Особенности распределения ЛС у беременных

Изменения объема циркулирующей крови, количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС.

Также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводит к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

Во время беременности отмечают разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов. Снижение активности изофермента цитохрома P450 1A2 приводит к прогрессивному увеличению периода полувыведения кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II – 12 ч и в III – 18 ч).

Проницаемость плаценты возрастает к 32-35 нед беременности.

Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты.

При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

Обмен ксенобиотиками (лекарствами в том числе) между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту.

Кроме того, ЛС абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости.

Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их действия на плод.

Есть 3 вещи, которыми каждый из нас должен руководствоваться, назначая тот или иной препарат: эффективность, безопасность и стоимость, но когда речь идет о здоровье матери и плода, безопасность ЛС для плода должна быть ведущим критерием выбора.

1. **Безопасность:** по моему мнению, гестагеном выбора во время беременности должна быть молекула, которая синтезируется в организме беременной, – прогестерон.

2. **Эффективность** (доказательная база самого высокого уровня – I-A) прогестеронов в профилактике ПР, а также выбор вагинальной формы в качестве ведущей формы репродуктологами при сохранении беременности.

Если говорить о форме выпуска, безусловно, пероральный способ более удобный по сравнению с вагинальным, однако есть ряд существенных недостатков данного способа (первичное прохождение через печень, нестабильный гормональный фон,) к этому необходимо добавить физиологические особенности организма во время беременности: замедленная моторика желудочно-кишечного тракта, более высокая вероятность тошноты и рвоты, что отражается на сложности дозирования препарата, а следовательно, и прогнозе его эффективности. Если мы посмотрим на побочные эффекты, то **у вагинальной формы Утрожестана имеется только ряд местных побочных эффектов**, все остальные – при пероральном применении, перечень которых гораздо меньше, чем при пероральном применении дидрогестерона.

Хочу напомнить, что при парентеральном введении прогестерона его концентрация в матке в 8 раз ниже, чем при вагинальном применении. Что же касается сублингвального пути, то необходимо учесть уменьшение биодоступности препарата при подобном использовании в сравнении с парентеральным, а также тот факт, что часть препарата при таком пути попадает в ЖКТ со слюной. Таким образом, указанные пути введения прогестерона хороши для повышения его концентрации в плазме крови. Если же речь идет о невынашивании и концентрации гормона в матке, то я, как и репродуктологи во всем мире, считаю вагинальный путь введения наиболее эффективным.

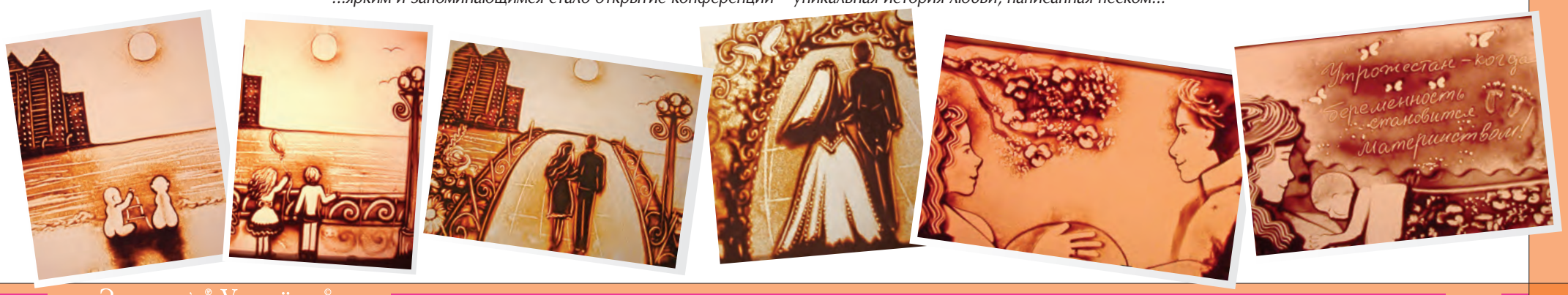
3. **Фармакоэкономическая целесообразность.**

Мы выбрали европейский путь, а это страховая медицина, одним из главных критериев которой является стоимость суточной дозы и курса терапии.

Если принять, что курс терапии сопоставим в пересчете на биоэквивалентные дозировки (10 мг дидрогестерона и 100 мг прогестерона) и рассчитать суточную дозу терапии, то получается следующее: есть самый дорогой препарат вагинального прогестерона с единственной дозировкой 100 мг, все остальные препараты сопоставимы по цене за упаковку (подчеркиваю, что часто мы обращаем внимание на стоимость упаковки, а не суточной терапии). Но в упаковке дидрогестерона содержится 20 таблеток (10 сут терапии при дозировке 20 мг в сут), в упаковке вагинального микронизированного прогестерона (ВМП) польского производителя (50 мг) – 30 таблеток по 50 мг (1500 мг), а в упаковке Утрожестана – 30 таблеток (3000 мг). При этом пациентке понадобится купить 2 упаковки Утрожестана или 3 упаковки дидрогестерона. Содержание 1 блистера Утрожестана (1500 мг) по дозировке равно количеству содержания прогестерона в упаковке ВМП. Таким образом, ВМП при незначительно меньшей стоимости за упаковку на 30-40% дороже в пересчете на суточную дозу терапии. Причем Утрожестан – единственный препарат прогестерона, имеющий единую форму выпуска капсул для вагинального и перорального применения. Это дает возможность перейти при необходимости на пероральный прием, не покупая другой пероральный препарат. Иными словами, Утрожестан – это физиологичное сохранение беременности за доступную стоимость.

И завершил свое выступление Виталий Иосифович следующими словами: «Тактику использования синтетических прогестинов необходимо оставить в XX веке. Молекула дидрогестерона не зарегистрирована в США в отличие от прогестерона (категория B). В XXI веке врачи имеют возможность выбирать безопасные препараты в репродуктивной фармакотерапии».

Подготовил ***Сергей Лазаренко***

Часть фото- и видеоматериалов вы можете просмотреть на сайте **http://drmedvedev.com/**

...ярким и запоминающимся стало открытие конференции – уникальная история любви, написанная песком...