МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ДІАГНОСТИКА ТА ТЕРАПІЯ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК»

23-24 квітня 2015 р., Київ

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

X МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗІУМ «ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ»

28-30 травня 2015 р., м. Одеса

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ`Я МОЛОДІ. ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ»

14 травня 2015р., м. Київ

ГАЗЕТА

МЕДИЧНА СПЕЦІАЛЬНІСТЬ
акушерство та гінекологія

МЕДИЧНА МЕДІЙНА АГЕНЦІЯ — WWW.OBSTETRICS-UA.COM

ВЕРЕСЕНЬ • 2015 — наклад 5000 примірників

ВІД МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗИ

Репродуктивне здоров'я підлітків та молодих жінок в Україні. Тетяна Татарчук.

– Підлітковий вік – той період, який закладає основи репродуктивного здоров'я жінки і в подальшому визначатиме якість усього її життя. Біологічний сенс й «основна мета» пубертату полягає у становленні репродуктивної системи та підліткової сексуальності.

• С.2

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ

Здобутки та перспективи розвитку репродуктивної медицини України. Олександр Юзько.

– Професійна спільнота має закінчити роботу над підготовкою закону щодо ДРТ, внести поправки до наказу МОЗ №787 від 09.09.2013 р.

• С.10

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ. ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) у жінок молодого репродуктивного віку. Валентин Потапов.

– В Україні практикується нозологічний підхід, тоді як у США – синдромальний. Це не дозволяє нам співставити багато нозологій в одній площині.

• С.18

Дуфастон®
дидрогестерон

Дбає про адекватний кровотік плаценти, що сприяє пологам у строк[1-3]

Показання[4]

- Загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю
- Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю

– Нерегулярні менструальні цикли, дисменорея, ендометріоз, Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменореї

*при ранньому призначенні пацієнткам із загрозливим абортом чи звичним викиднем при доведеній прогестероновій недостатності

Дуфастон® – коли важлива кожна вагітність

Скорочена інформація про препарат Дуфастон®

РП в Україні: UA/3074/01/01 від **14.12.** 2012. Склад. **1** таблетка містить 10 мг дидрогестерону. Код АТС. G03D B01. Гормони статевих залоз і **препарати, які застосовуються** при **патології статевої системи. Похідні прегнадієна. Гестагени. Показання:** загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю; безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю; нерегулярні **менструальні** цикли; дисменорея; **ендометріоз; Дуфастон® можна** застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменореї. **Застосування в період вагітності та годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Донині не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні в період вагітності. **Не слід приймати Дуфастон® під час** годування дитини груддю. **Особливості застосування.** У випадку звичного або загрозливого аборту необхідно визначити життєздатність плоду, щоб переконатися, що вагітність триває. Перед початком застосування **дидрогестерону** для лікування патологічної кровотечі слід з'ясувати причину кровотечі. В перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'янисті виділення. Якщо будь-яке з наступних порушень відбувається вперше або погіршується **під час застосування препарату, має бути розглянуте** питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть указувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; появлення венозної тромбоемболії. **Діти.** Не рекомендовано призначати препарат дітям через недостатність даних про безпечність і ефективність. **Взаємодія з Іншими лікарськими засобами** та Інші види взаємодій. Дані дослідження *in vitro* свідчать, що дидрогестерон та його основний метаболіт дігідродидрогестерон можуть метаболізуватися ізоферментами цитохрому Р 450. Тому метаболізм дидрогестерону може прискорюватися при одночасній терапії з антиконвульсантами (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробними препаратами (рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та фітопрепаратами, що містять звіробій. **Спосіб застосування та дози.** Для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи: протягом кожного 28-денного **циклу терапії** естрогенами **естроген приймати самостійно протягом перших 14 днів,** і протягом наступних 14 днів **приймати 1** або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. Дисфункційні маткові кровотечі: 2 таблетки **Дуфастон® протягом** 5–7 днів у поєднанні з естрогеном. З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначається по 1 таблетці на день з 11-го по 25-й день циклу. При кістозній геморагічній метропатії **призначати** 1 **таблетку Дуфастон®** на день з **11-го** по 25-й день **циклу.** Вторинна аменорея: для лікування одночасно необхідно призначати естроген з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на день. Нерегулярні менструальні,цикли: довжина **циклу** 28 днів може бути досягнута шляхом **призначення** 1 таблетки Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. **Ендометріоз:** від**1** до 3 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу або протягом всього **циклу. Дисменорея:** від **1** до 2 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу. Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю: 1 таблетка Дуфастон® на день з 14-го по 25-й день циклу. Лікування слід продовжувати протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендовано продовжити лікування протягом першого місяця вагітності в тих самих дозах, що й для звичного аборту. Загроза аборту: початкова доза – 4 таблетки Дуфастон®, потім по 1 таблетці кожні 8 годин. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилося ефективним. Звичний аборт: лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на день до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, то лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози аборту. **Протипоказання.** Недіагностована вагінальна кровотеча; серйозні захворювання печінки в наявності або наявність серйозних захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; застосування естрогенів у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; установлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; установлені або підозрювані новоутворення, залежні від статевих гормонів. **Побічні реакції.** При застосуванні дидрогестерону в клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади, біль/чутливість молочних залоз та інші (див. у повній інструкції для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація призначена для фахівців. **Для** поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація представлена в інструкції для **медичного застосування** препарату. **Повідомити в «Абботт** Лабораторіз ГмбХ» про небажане явище або скаргу на якість препарату Ви можете за телефоном (цілодобово): в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 60 80; в Республіці Білорусь +375 17 256 79 20; в Республіці Узбекистан + 998 71 129 05 50.

1. B.N. Chakravarty et al, HUM. REPROD.; 27/SUPPL 2/2012.
2. Ghosh et al J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1871-6.
3. Тетруашвили Н.К. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин «Гинекология», № 6, 2013.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон®.

PR-UA-DUP-41(12/14)

Жінки ПОНАД УСЕ

За додатковою інформацією звертайтесь у Представництво «Абботт Лабораторіз ГмбХ» в Україні: 01032, Київ, вул. Жилянська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

Abbott
A Promise for Life

(початок на с. 2)

Лікування АМК у підлітків при помірній кровотечі (кровотеча більше 7 днів, або цикл менше 3 тижнів, Нв 100-110 г/л) також здійснюється диференційовано, залежно від її інтенсивності.

АМК із сильною кровотечею рекомендують лікувати у стаціонарі, якщо рівень Нв 80-100 г/л, й обов'язково у стаціонарі, якщо цей показник менший 70 г/л.

При менш критичних показниках гемоглобіну схема прийому КОК буде наступною: по 1 табл. 4 рази на добу протягом 2-3 днів (при необхідності з антиеметиком за 2 години до прийому гормональної таблетки) з переходом по 3 табл. КОК протягом 3 днів, зі зменшенням дози до 1 табл. двічі на день не менше 2 тижнів. При чотириразовому прийомі чітко прописуються інтервали між прийомами таблеток. При Нв більшому за 90 г/л можна починати з 1 табл. двічі на день. Після нормалізації Нв показаний циклічний або пролонгований прийом препарату протягом 6 місяців. При показниках гемоглобіну, менших 70 г/л, КОК призначають по 1 табл. з інтервалом у 4-6 годин до зменшення кровотечі. У рідких випадках можливе застування кон'югованих естрогенів (Премарин, в/в по 25 мг, кожні 4 години). Можлива антифібринолітична терапія.

Розумною тактикою в практичній діяльності при лікуванні АМК у підлітків буде намагання мінімізувати застосування КОК, обмежуючи термін їхнього прийому одним місяцем із подальшим переходом на циклічне призначення гестагенів. З цією метою ми рекомендуємо призначати дидрогестерон. У дозі до 30 мг препарат не пригнічує овуляцію, що дуже важливо для даної вікової групи пацієнток, а також сприяє продукції власного прогестерону.

Завершуючи доповідь, Тетяна Феофанівна пояснила, чому вона та її колеги у своїй практиці віддають перевагу дидрогестерону (Дуфастону). У дозі, в якій його призначають, препарат не пригнічує овуляцію, сприяє відновленню фізіологічної регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі. Після того, як кровотечу зупинено, підліткам в цілях профілактики рецидиву з наступного циклу гестаген призначають з 11-го дня циклу або, якщо мала місце масивна кровотеча, – з 5-го по 25-й день циклу. Професор Татарчук навела дані своїх колег В.Ф. Петербурзької та І.Б. Вовк щодо ефективності застосування Дуфастону в профілактиці рецидиву аномальних маткових кровотеч, які свідчать про нормалізацію регулярного циклу, тривалості місячних та обсяг крововтрати у разі призначення Дуфастону в дозі 20 мг на добу.

НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ

Завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Ольга Василівна Булавенко зупинилася на етіопатогенетичних формах недостатності лютеїнової фази (НЛФ) та методах їх корекції.

– НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ – ЦЕ СТАН, ЯКИЙ Є ЯК НАСЛІДКОМ, ТАК І ПРИЧИНОЮ БАГАТЬОХ ПАТОЛОГІЧНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ. ЗОКРЕМА НЛФ Є НАСЛІДКОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ (ГП), ГІПОТИРЕОЗУ, ГІПОВІТАМІНОЗУ ВІТАМІНУ Д, ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ, ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ, ООФОРИТУ, ЕНДОМЕТРІОЗУ, СИНДРОМУ ОПЕРОВАНОГО ЯЄЧНИКА, ІНДУКОВАНОЇ ОВУЛЯЦІЇ В ПРОГРАМАХ ДРТ. ВОДНОЧАС ЦЕЙ СТАН Є ПРИЧИНОЮ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ, ОВУЛЯТОРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, БЕЗПЛІДДЯ, НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕНДОМЕТРІЇ. ЛЮТЕЇНІЗАЦІЯ НЕОВУЛЬОВАНОГО ФОЛІКУЛА МОЖЕ БУТИ ЯК ПРИЧИНОЮ, ТАК І НАСЛІДКОМ НЛФ.

За даними літератури, в структурі безпліддя НЛФ займає від 15 до 25%. У структурі звичного невиношування – від 15 до 85%.

Методи діагностики НЛФ продовжують залишатися незмінними: графіки базальної температури, дво-триразове визначення рівнів прогестерону в середині лютеїнової фази менструального циклу та визначення співвідношення естрадіолу до прогестерону в цю ж фазу циклу, УЗД, реологічні властивості цервікального слизу, гістологічне та імуногістохімічне дослідження.

Основними показниками НЛФ при доплерометричному дослідженні в фолікулярну фазу є: високий рівень резистентності на передодні овуляції (0,52–0,56), недостатнє збільшення швидкості кровоплину в стінці преовуляторного фолікула (менше 12 см/с). Показовими є зміни кровоплину в преовуляторному фолікулі в лютеїнову фазу: високий індекс резистентності у середню лютеїнову фазу та недостатня васкуляризація (менше 60-70% обводу) жовтого тіла.

Діагностичну цінність має кількісний та якісний аналіз кровоплину в маточних, аркуатних, базальних, радіальних та спіралевидних артеріях, який проводиться для визначення маткової перфузії та оцінки функціонального стану ендометрія. Інтерес до цього методу пов'язаний зі структурним та функціональним змінами судинної мережі едометрія, які відбуваються протягом менструального циклу.

На сьогодні визначені особливості кровоплину в артеріях матки при НЛФ. Це підвищення ІП, ІР, у всіх гілках маткових артерій та послаблення або відсутність кровоплину у спіральних артеріях.

При аналізі історії хвороб жінок із НЛФ, при оцінці функціонального стану ендометрія практично в половини жінок має місце I та II (візуалізуються тільки судини міометрія) типи васкуляризації (судини, що візуалізуються, проходять свій базальний гіперехогенний шар ендометрія), і лише у 17% жінок спостерігається повна адекватна васкуляризація слизової матки.

Якщо розглянути морфологічні особливості ендометрія при НЛФ, то слід відмітити гетерогенність морфологічних змін поверхневого маткового епітелію та зміни залозистого апарату, відсутність секреції та звуження просвіту залоз.

При морфологічному дослідженні спостерігається зміна стромально-судинного компоненту – недорозвинення клубочків та відсутність спіралеподібних артерій.

При НЛФ мають місце імуногістохімічні особливості ендометрія у вигляді дисбалансу його рецепторної активності – нерівномірна експресія естрогенових та прогестеронових рецепторів на фоні вираженої недостатності рецепторного апарату прогестерону як в залозах, так і у стромі.

Відмічаються збільшення кількості та дифузне поширення в стромі та залозах антиангіогенних факторів, які посилюють вазоспазм. Наприклад, високий рівень експресії тромбоспоніну має місце в ендотеліоцитах артерій, що робить стінку судин неповноцінною, призводить до вазоспазму, ішемії та неспроможності функціонального шару.

На сьогодні розрізняють два етіопатогенетичні варіанти НЛФ: первину (фізіологічну) та вторинну (патологічну).

Первинна (фізіологічна) НЛФ можлива у жінок після 35 років у період зниження репродуктивної функції та в дівчат до 18 років, коли ще не сформована репродуктивна система. Окрім віку, причиною НЛФ можуть бути надмірні фізичні навантаження. НЛФ також можлива у здорових пацієнток не частіше 2-3 циклів на рік.

Вторинна, або патологічна, НЛФ виникає на фоні так званих 5 «Г»: гіперпролактинемії, гіпотеріозу, гіповітамінозу Д, гіперандрогенії (овуляторної форми полікістозу яєчників), гіпергонадотропної оваріальної дисфункції (запальних захворювань статевих органів).

Незалежно від причин розвитку НЛФ обов'язковим компонентом терапії цього стану є гестагени. Критеріями вибору гестагенів при НЛФ є :

- здатність викликати адекватну секреторну трансформацію ендометрія у другу фазу циклу;

- доказане зниження ризику переривання вагітності в I триместрі;

- здатність із ранніх термінів забезпечити адекватний матково-плацентарний кровоплин (МПК) із доведеним зниженням ризику розвитку пізніх ускладнень вагітності.

У нашій клініці перевага віддається дидрогестерону, оскільки він має у 20 разів вищу активність, не пригнічує продукцією власного прогестерону, забезпечує адекватну трансформацію ендометрія, підвищує синтез прогестероніндукованого блокуючого фактора (ПІБФ) та оксиду азоту. При первинній НЛФ ми призначаємо дидрогестерон по1 табл. двічі на добу з 11-го по 25-й день менструального циклу (МЦ) протягом 3-6 місяців.

Однак помилково було б вважати, що корекція НЛФ – це лише призначення препаратів прогестерону. Вторинна НЛФ має суттєві особливості, які слід враховувати у практичній діяльності. Звичайне призначення прогестерону не матиме ефекту.

Нерідко доводиться мати справу з вторинною НЛФ на фоні ГП. Особливістю стресіндукованої НЛФ буде включення до схеми лікування похідних ГАМК (ноотропіл, фенібут, аміналон), препаратів магнію, прутняка звичайного. Дидрогестерон призначається по 1 табл. двічі на день із 11-го по 25-й день МЦ. Якщо йдеться про макро- і мікропролактиному як головну причину ГП, то до схеми лікування включаються агоністи дофамінових рецепторів пролонгованої дії (дидрогестерон призначається стандартно з 11-го по 25-й день МЦ).

При виникненні НЛФ на фоні гіпотиреозу призначається замісна гормональна терапія (ЗГТ) гормонами щитовидної залози під контролем ТТГ, а при НЛФ, пов'язаної з дефіцитом вітаміну Д, призначається водний розчин вітаміну Д3 2000 ОД раз на день, L-аргініну (дидрогестерону з 11-го по 25-й день МЦ).

Лікування НЛФ на фоні гіперандрогенії починається з корекції гіперандрогенії в залежності від її етіопатогенезу. Призначається також вітамін Д3, препарат магнію та дидрогестерон у звичному режимі.

В НОМЕРІ

ВІД МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗИ

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ ТА МОЛОДИХ ЖІНОК В УКРАЇНІ. Тетяна Татарчук. ● С.2

НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ. Ольга Булавенко. ● С.3

РОЛЬ ІМПЛАНТАЦІЇ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ГОМЕОСТАЗУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ. Світлана Жук. ● С.4

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ГЕСТАГЕНІВ В АКУШЕРСТВІ. Ганна Зайченко. ● С.4

ПІБФ ТА ПРОФІЛЬ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК ІЗ РИЗИКОМ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ. Igor Hudic. ● С.5

ГЕСТАЦІЙНА ЕНДОТЕЛІОПАТІЯ. Дмитро Коньков. ● С.6

ПРОБЛЕМИ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК В УКРАЇНІ. Тетяна Татарчук. ● С.6

ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОДІЇ. John C. Stevenson. ● С.7

МЕНОПАЗУАЛЬНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ 2015: ОСТАННІ СВІТОВІ ДОСЯГНЕННЯ. Tobies de Villiers. ● С.8

БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ МГТ У КОНТЕКСТІ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. Ольга Єфіменко. ● С.9

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ

ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ УКРАЇНИ Олександр Юзько ● С.10

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДРТ В УКРАЇНІ. Валерій Зукін ● С.10

СУЧАСНІ СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ. Владіслав Корсак ● С.11

FREEZE ALL ДЛЯ КОЖНОГО? Віктор Веселовський ● С.12

ЩО НОВОГО В РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ? Георг Грізінгер ● С.12

НОВИЙ ЧАС – НОВІ ПОГЛЯДИ. Микола Грищенко ● С.13

ЩО МИ МОЖЕМО ЗАПРОПОНУВАТИ БІДНИМ ВІДПОВІДАЧАМ? Любов Михайлишин ● С.13

ЕМБРІОБАНКІНГ – НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ДЛЯ «НЕПЕРСПЕКТИВНИХ» ПАЦІЄНТІВ. Ірина Судома ● С.14

ЧИ ІСНУЄ ІДЕАЛЬНИЙ ПРОТОКОЛ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ В ПРОГРАМІ ДОНАЦІЇ ООЦИТІВ? Володимир Котлик ● С.15

МОЖЛИВОСТІ ТА ВАРІАНТИ ПОДВІЙНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ. Ксенія Хажиленко ● С.15

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ДРТ З БОКУ ІНТЕРНІСТА. Володимир Медведь ● С.16

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ МАТКИ. Олена Носенко ● С.17

ЕНДОМЕТРІОЗ ЯЄЧНИКІВ – ПОГЛЯД РЕПРОДУКТОЛОГА. Єлена Калініна ● С.18

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ.

ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ (НЛФ) У ЖІНОК МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ. Валентин Потапов. ● С.18

ГІПЕРАНДРОГЕНІЯ (ГА) ЯК ПРИЧИНА НЕВИНОШУВАННЯ. Вікторія Нагорна ● С.19

РОЛЬ ІМПЛАНТАЦІЇ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ГОМЕОСТАЗУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Жук представила доповідь «Роль імплантації в забезпеченні гомеостазу фетоплацентарного комплексу».

Світлана Жук
Завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор

– Європейський конгрес акушерів та гінекологів, який відбувся у 1999 році в Гранаді став причиною змін пріоритетів в акушерстві – фокус уваги дослідників змістився від досліджень плода та плаценти до пізнання закономірностей формування ембріофетальної системи та її функціонування в ранні терміни вагітності.

Зміна пріоритетів пов'язана з низькою ефективністю лікувальних заходів, які проводилися у II та III триместрах вагітності. На це вказують роботи Ханса Літел про затримку розвитку плода на тлі плацентарної недостатності як інтегральному показнику його неблагополуччя. Доведено, що люди, народжені маловісними, хворіють більше, помирають раніше і живуть менше, ніж народжені з нормальною масою тіла. Проблема маловісних дітей полягає не у відставанні від фізичного розвитку, а в підвищеній схильності до соматичних захворювань у подальшому житті і частому зниженні його інтелектуальних здібностей.

У рамках обраної стратегії продовжується приділятися увага ендометрію та гестаційній перебудові маткових артерій. Так, на сьогодні встановлено що морфологічна повноцінність ендометрія полягає у повноцінності піноподій у період імплантаційного вікна. Гестаційна перебудова маткових артерій відбувається для збільшення МПК, швидкість якого збільшується у 5 раз. Важливо пам'ятати, що морфологічна зміна судин та утворення піноподій відбуваються під дією прогестерону. 50% поверхні ендометрія з піноподіями – сприятлива ознака для імплантації та розвитку вагітності.

Слід враховувати, що естрогени гальмують утворення піноподій, тому доза естрогенів, яка використовується в програмах допоміжних репродуктивних технологій і тих, які ми призначаємо для стимуляції овуляції, мають бути обґрунтованими.

Визначальним для нормального перебігу вагітності є місце імплантації плідного яйця, яке відбувається в ділянці задньої стінки верхнього сегменту матки у тому місці, де проходить кровоносна судина (матково-плацентарна область). У клінічній практиці розрізняють поверхневе порушення імплантації (рання елімінація), атипова локалізація (передлежання плаценти), глибока імплантація (прирощення плаценти) та три критичних періоди вагітності.

I (1-2 тижні гестації)
– період масивного біологічного відбракування, які не мають захисних механізмів, характеризуються природним повтором у вигляді втрат вагітності на зовсім ранніх термінах.

II (3-6 тижні гестації)
– співпадає з критичною фазою плацентації, коли відбувається становлення плацентарного ложа й активного ангіогенезу. Характеризується невиношуванням та завмерлими вагітностями.

III (останній місяць вагітності)
– сутєва дисоціація між припиненням приросту маси плаценти і швидким збільшенням маси плоду. Характеризується ускладненнями, пов'язаними зі старінням плаценти.

Окремо виділяють ще один критичний період – тератогенний термінаційний період, пошкоджуючі фактори якого поширюється на будь-який термін вагітності.

Цікаві дані щодо старіння плаценти отримані харківським професором Л.Г. Назаренко. Зокрема нею було доведено, що у жінок низького зросту процеси гестації відбуваються значно швидше і плацента дозріває до 38 тижнів вагітності. Природно, що пролонгування вагітності у таких жінок призводитиме до ускладнень із боку плоду.

Таким чином, стан МПК визначатиме розвиток вагітності. Порушення плацентарного кровоплину відіграють основну роль в патогенезі плацентарної дисфункції, що є причиною переривання вагітності в 60-90% випадків.

Основними клінічними сценаріями плацентарної дисфункції є: невиношування вагітності; передчасні пологи; затримка внутрішньоутробного розвитку плоду (ЗВУР); прееклампсія; дистрес плода; антенатальна загибель плоду; поєднані стани (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, низька плацентація).

У клінічній практиці для оцінки функціонування фетоплацентарного комплексу орієнтуються на наявність ускладнень вагітності та характеристики кровоплину по даним доплерометрії.

Лікування плацентарної дисфункції малоефективне, патогенетично важлива профілактика.

Таким чином, існує певне порочне коло, початком якого є неадекватний ендометрій в період запліднення (нерідко з причини НЛФ). Неповноцінний ендометрій є причиною неповноцінної імплантації бластоцисти. Процес продовжується неповноцінною перебудовою маткових артерій, неадекватним МПК, розвитком тих чи інших клінічних сценаріїв.

Оскільки лікування плацентарної дисфункції малоефективне, основні зусилля слід зосередити на патогенетичній профілактиці, спрямованій на нормальне функціонування матково-плацентарного кровообігу, основою якої є корекція прогестеронової недостатності. Окрім добре відомих функцій (підготовка ендометрія, децидуалізація, регуляція клітинного імунітету тощо), прогестерон забезпечує повноцінну гестаційну перебудову маткових артерій і адекватний МПК, що знижує пульсовий індекс та індекс резистентності, збільшує швидкість кровотоку в маткових та спіральних артеріях.

Із метою корекції прогестеронової недостатності в акушерській практиці тривалий час використовують дидрогестерон (Дуфастон), який впливає на МПК та підвищує активність ендотеліальної NO-синтетази та стимулює виробку оксиду азоту.

Відповідно до даних останніх досліджень (Тетруашвілі, 2013) дидрогестерон при застосуванні на ранніх термінах вагітності знижує ризик розвитку пізніх ускладнень, таких як аборт (удвічі), ЗВУР (удвічі), передчасні пологи (у 3,5 рази), а також знижує частоту гестаційної гіпертензії та дистресу плода (Zainul, 2014), збільшує пікову систолічну швидкість та знижує частоту викидня (Gosh, 2014).

Дидрогестерон є найбільш вивченим гестагеном, який в терапії невиношування займає провідне місце. За 50-літній період його використання в клінічній практиці більше 13 млн дітей народилися від матерів, які отримували Дуфастон. Висока селективність препарату дозволяє працювати у дозах в 20-30 разів менше ніж інші препарати прогестерону. Дуфастон позбавлений прокоагулянтної активності, що важливо при тромбофілії, та тератогенної дії, володіє імуномоделюючим ефектом.

У рамках обговорюваної проблеми професор Жук поінформувала присутніх із результатами українсько-швейцарського проекту з моніторингу внутрішньоутробного стану плоду: «Зараз розробляється клінічний протокол, який стосується внутрішньоутробного стану плоду. Він буде поєднанням документів ВОЗ та власних напрацювань. Це важлива робота, оскільки ми не можемо зараз посилатися на КТГ, котре не відповідає вимогам, а можливість застосування доплеру часто є обмеженою. Тому цей протокол буде запропонований для різного рівня методики оцінки внутрішньоутробного стану плоду: короткий та розширений біофізичний профіль.

Можна сказати, що це є відповідь на запитання, чому у нас немає клінічного протоколу по ЗВУР та плацентарній дисфункції. Хочеться зазначити, що його і не може бути, тому що причин плацентарної недостатності дуже багато. Вважається, що встановлення причин проводиться не з метою лікування ЗВУР, а з метою проведення адекватної прегравідарної підготовки. На етапі вагітності ми мало що можемо зробити. Нам потрібно вчасно розродити жінку».

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ГЕСТАГЕНІВ В АКУШЕРСТВІ

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Ганна Володимирівна Зайченко представила доповідь «Персоналізований підхід до вибору гестагенів в акушерстві».

– Сьогодні ми багато говоримо про гестагени – гетерогенну групу лікарських засобів, яка відрізняється за фармакокінетичними, фармацевтичними та клінікофармакологічними властивостями. Уявити практику гінеколога без цієї групи препаратів – неможливо.

На сьогодні ставлення до гестагенів докорінно змінилося. Дана група препаратів нині не розглядається як аналог для замісної терапії. В процесі еволюції застосування гестагенів відбувся перехід від замісної терапії до патогенетичної. В якості замісної терапії використовується лише 12% аналогів прогестерону. У переважній кількості випадків гестагени призначають із метою патогенетичної корекції патологічних станів, що виникають при порушені перебігу вагітності. Таким чином, ми маємо відповідно до вимог часу по іншому дивитися на наслідки їх застосування, особливо високих доз. Питання доз має виникнути у лікаря, коли одні гестагени призначаються у малих дозах – 10-50 мг, інші проявляють клінічний ефект у дозах 600-800 мг, а у деяких випадках – більше 1000 мг.

Не секрет, що сучасним трендом є використання лікарських засобів природного походження. Тому, беручи до рук гестагенний препарат, лікар часто задається питанням щодо природності походження ліків. Це правильний підхід, однак завжди слід пам'ятати: найсильніша отрута отримана з рослинної сировини. Тому не завжди слово «природний» корелює зі словом «безпечний». Не штучності боїться сьогодні сучасна фармакологія, а ліків із непередбачуваними фармакологією та фармакодинамікою.

Разом із тим є глибоке переконання наших пацієнтів, що якщо ліки отримані з трави або рослинного походження, то вони більш сприятливо діють на організм. Так, дійсно, є теорія компліментарності, яка говорить: чим ближче до ендогенного субстрату ми отримуємо молекулу лікарського препарату, тим швидше цей препарат включається в метаболічний процес,

(продовження на с. 5)

Ганна Зайченко
Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

(початок на с. 4)

знаходить свою мішень, тим безпечніше він знешкоджується у печінці в процесі метаболізму. В дійсності все, що сьогодні використовується в акушерстві, має найвищий ступінь спорідненості й натуральності.

Історія медицини знає багато трагедій, пов'язаних із копіюванням природних молекул. Коли вперше у 60-і роки отримали кортизол, весь світ зітхнув – нарешті хворі ревматоїдним артритом отримали ефективне лікування. Через рік цей же світ жахнувся, коли побачив, що трапилося з пацієнтами, які отримували натуральний (повна біологічна копія) глюкокортикостероїд. Фармакологія – це наука, яка відповіла на питання: чому так відбувається? З'ясувалося, що причиною побічних дій є низька селективність, дозозалежність, швидке руйнування. Всі ці мінуси не дозволили кортизолу стати високоефективними ліками. Після чого світ пішов шляхом створення молекул, дуже схожих на кортизол, з такою ж біологічною активністю, але значно меншими побічними ефектами. Чому ж тоді ми забуваємо про такі моменти, коли говоримо про стероїдні статеві гормони? Хотілося б, щоб ми позбулися міфів, які продовжують циркулювати в медичному середовищі.

Сьогодні ми знаємо, що всі прогестини можна розділити на три групи: натуральні, синтетичні та ретропрогестерон.

До першої групи належать точні біологічні копії самого прогестерону. В літературі зустрічається термін «натуральний». Однак правильно їх називати біоідентичними копіями прогестерону. Синтетичі прогестини народжуються в умовах лабораторій методом хімічного синтезу. Їх отримують шляхом додавання до основної структури певних частин активних молекул, котрі забезпечують зовсім різноманітні ефекти гестагенів. Абсолютно уособлено серед всіх прогестеронів стоїть ретропрогестерон, котрий відрізняється від біологічної копії тільки стереохімічними властивостями, але при цьому не має жодних хімічних відмінностей, як синтетичні.

Якщо ми подивимося на сучасну лінійку прогестинів, то побачимо, що є чисті агоністи – молекули, які діють із прогестероновими рецепторами у максимальному своєму ступені, забезпечуючи прогестагенну дію. До них відносять точну молекулярну копію прогестерону та дидрогестерон.

Решта представників синтетичних гестагенів мають різні зміни в молекулі, котрі можуть проявляти частково глюкокортикоїдні, естрогенні, антиестрогенні, андрогенні та антиандрогенні властивості.

Вся синтетична палітра гестагенів – це прояв персоніфікації в гінекологічній практиці, коли жінці з її індивідуальним фенотипом можна підібрати гормональний контрацептив, який дозволить виконати декілька цілей, у тому числі досягнути гормонального балансу, забезпечивши лікувальним та контрацептивним ефектом. Але в акушерській практиці гестагени синтетичного походження (особливо з такими різноманітними властивостями) категорично заборонені. Тому вагітним можна призначати препарати, в яких є лише гестагенні властивості. В акушерській практиці нас цікавить тільки один прогестагеновий ефект, який має бути потужним, стабільним, передбачуваним. Він не повинен поєднуватися з іншими видами гормональних впливів.

В повній мірі всім фармакологічним вимогам, які пред'являються до гестагена для прийняття в преконцепційному періоді та під час вагітності, відповідають тільки дві молекули: точна копія прогестерону та дидрогестерон.

Таким чином, в акушерстві застосовується прогестерон та дидрогестерон, у репродуктології – тільки копія прогестерону, а в гінекології – вся палітра.

На сьогодні світ іде шляхом створення більш селективних прогнозованих молекул, тому що це завжди більша безпека. Фармацевтична компанія, яка обрала шлях отримати з прогестерону більш селективну молекулу, використала технологію ультрафіолетового опромінення. Молекула прогестерону опромінюється ультрафіолетом, що дає можливість «зігнути» ретростероїдну структуру і забезпечити селективність. У такий спосіб досягається компліментарність молекул прогестерону. Можна сказати, що ця технологія запозичена у природи, адже відомо, як під дією високої температури вуглець, міняючи свої стереохімічні властивості кристалічної решітки, перетворюється спочатку в алмаз, а потім у діамант. Природний підхід дозволив зі звичайного плаского прогестерону отримати ретропрогестерон – ефективний та безпечний препарат дидрогестерон, дозволений для застосування в акушерській практиці.

Отже, ретроструктура дала високу селективність, відсутність андрогенного, естрогенного, анаболічного, мінералокортикоїдного, термогенного впливу без пригнічення овуляції в терапевтичних дозах.

Перевага дидрогестерону полягає у тому, що він не має генеричних версій. Його технологія унікальна. Висока селективність дозволяє отримати ефект при порушені рецептивності в меншій дозі.

Чому селективність найважливіша властивість гестагена? Справа у тому, що активація прогестеронових рецепторів керує транскрипцією 1800 генів, естрогенових – 600 генів, андрогенових – 250 генів. Активація всіх трьох типів рецепторів залучає 10% всього геному.

Застосування неселективних гестагенів при високих дозах прогестерону (селективність втрачається з підвищенням дози), метаболіти яких активують естрогенові рецептори, приводять до активації 2400 генів. Треба пам'ятати, що прогестерон – попередник синтезу інших стероїдних гормонів, надлишкова активація та залучення сотні генів яких неминуче призведе до порушення розвитку плода.

Треба розуміти, що оригінальні препарати вивчаються все життя. Завдяки таким інвестиціям ми маємо можливості відкривати нові їх властивості. Наприклад, аспірин уже далеко не протизапальний препарат, але сьогодні уже ніхто не може уявити себе без нього в кардіології завдяки його антиагреційним властивостям. І навіть у профілактиці хвороби Альцгеймера. Тому лікарським препаратом має бути добре відомий, зрозумілий продукт, із яким можна безпечно працювати.

ПІБФ ТА ПРОФІЛЬ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК ІЗ РИЗИКОМ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Igor Hudic

Спеціаліст клініки акушерства та гінекології клінічного центру Університету Тузли (Univerzitetski klinički centar Tuzla), співробітник університету Осло

– Якщо дидрогестерон призначається 30-40 років із добрими результатами, то чому ми не призначаємо препарат на пізніх термінах вагітності?

Доведено, що успішність вагітності залежить від відповідної материнської імунної реакції на плід. Першими проблематику імунологічних розладів у вагітних дослідила група угорських вчених, які відкрили, що лімфоцити у жінок на останніх стадіях вагітності зазнавали змін. Згодом було з'ясовано, що кількість рецепторів прогестерону різко зростає протягом вагітності, досягаючи свого піку у III триместрі гестації. Високий рівень прогестерону приводить до активації материнських лімфоцитів із великою кількістю прогестеронових рецепторів. Це дуже важливо для синтезу ПІБФ, в результаті імунологічних ефектів якого збільшується активність Т-хелперних клітин 2-го типу (Th2), що сприяють нормальному перебігу вагітності, і знижується активність Т-хелперних клітин 1-го типу (Th1), що несприятливо впливають на вагітність (A.R. Genazzani, 1999). Одночасне зменшення вироблення цитокінів Th1 тягне за собою зниження активності природних кілерних клітин (ПКК) і сприяє нормальному перебігу вагітності. У випадках же відсутності ПІБФ підвищується концентрація прозапальних цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ) 1,2,6,8; ФНПα, інтерферон-гама) з одночасною активізацією ПКК, що збільшує ймовірність аборту.

Таким чином, при загрозі викидня або передчасних пологах рівень ПІБФ та ІЛ-10 значно нижче, ніж при вагітності з нормальним перебігом. При нестачі ПІБФ активність природних кілерних клітин зростає приблизно учетверо. В даний час вважається, що підвищена активність ПКК є одним із факторів, що обумовлюють дострокове припинення вагітності.

Ми спостерігали наявність молекул ПІБФ при надзвичайно ранній стадії розвитку ембріону (2-4 клітини).

У 2011 році нами було проведене дослідження «Додавання дидрогестерону у жінок із загрозою передчасних пологів – вплив на профіль цитокінів, гормонів, прогестероніндукованого блокуючого фактору» **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032897**.

Мета цього проспективного дослідження – порівняти концентрації в сироватці крові прогестерону (Р), естрадіолу (Е2), протизапальних (ІЛ-10) і прозапальних (ІЛ-6, ФНПα, інтерферон-гама) цитокінів і ПІБФ у жінок із загрозою передчасних пологів, які отримували прогестерон як добавку (основна група), з тими жінками, котрі при загрозі передчасних пологів нічого не отримували (контрольна група). При оцінці результатів встановлено, що після лікування дидрогестероном у досліджуваній групі ПІБФ у сироватці та концентрація прогестерону значно збільшилася. Жінки в цій групі мали значно вищі рівні в сироватці ІЛ-10, ніж у контрольній, та довшу тривалість вагітності. Наші дані дозволяють припустити, що додавання дидрогестерону жінкам із ризиком передчасних пологів збільшує продукцію ПІБФ та Іл-10 і зменшує концентрацію гама-інтерферону.

Наше дослідження підтверджує результати фінського дослідження Saure A. (1977) «Вплив гестагенів на утворення прогестерону in vitro в плаценті на ранніх термінах вагітності» і свідчить про підвищення продукції ендогенного прогестерону тканиною плаценти завдяки застосуванню дидрогестерону. Причому найбільш ефективно, аніж при застосуванні прогестерону у терапевтичних дозах. Тобто мова іде про додаткові (стимулюючі) дози дидрогестерону.

Результати цієї наукової роботи відкривають нові можливості превентивного застосування дидрогестерону на найбільш пізніх термінах вагітності з метою профілактики передчасних пологів.

Цього року ми провели ще одне дослідження, у якому вивчали прогностичне значення сироваткового рівня ПІБФ щодо передчасних пологів.

Його метою було проаналізувати материнську концентрацію ПІБФ в сироватці крові для прогнозування та визначення інтервалу між відбором проб і початком передчасних пологів. Це проспективне дослідження проведено на вибірці з 37 жінок із загрозою передчасних пологів і 41 здоровою вагітною жінкою між 24-м і 28-м тижнями вагітності. 37 учасниць були поділені на три групи: з передчасними пологами, із загрозою передчасних пологів і група здорових вагітних жінок.

У зразках сироватки крові, отриманих протягом 5 днів до початку пологів (6/11, 54,5%), концентрація ПІБФ була значно нижча, ніж в тих, які отримані **більш** як за 5 днів до пологів (5/11, 45,5%, середній інтервал між відбором проб і початком пологів становив 4,1 ± 1,8 днів).

ROC-аналіз (залежність чутливості від специфічності) проводили для оцінки діагностичної точності ПІБФ для прогнозування передчасних пологів у жінок із симптомами передчасних пологів.

Показники ПІБФ продемонстрували чудову діагностичну цінність у прогнозуванні передчасних пологів у графічному полі під кривою ROC у 0,956 (95% CI = 0,884-0,989; $p<0,0001$). Наші дані свідчать, що переривання вагітності можна передбачити при значеннях показників ПІБФ нижче нормальних протягом 5 днів до пологів і таким чином сприяти діагностиці передчасних пологів.

Результати останнього дослідження, проведеного Schindler та ін. (2015), мали абсолютно прикладні результати: запропоновані дозування для кожного стану протягом вагітності та для раннього і пізнього термінів вагітності. 40 мг дидрогестерону визначено як профілактичну дозу. Для терапевтичних цілей можна використовувати півторакратне дозування, тобто 60 мг препарату. Ці дози підтверджені ще одним пілотним дослідженням, присвяченим визначенню ефективності добавок із використанням дидрогестерону під час першого триместру у зниженні захворюваності гестаційною гіпертонією у жінок, які вперше завагітніли (Zaimul та ін., 2014). Дослідження показало, що дидрогестерон має здатність знижувати як систолічний, так і діастолічний тиск, а також забезпечувати відповідний кровоплин в яєчниках, матці та плаценті. На сьогоднішній день усім пацієнткам із індукованим станом гіпертензії у разі встановлення діагнозу до 28 тижня вагітності показано від 30 до 40 мг дидрогестерону щоденно.

Таким чином, передчасні пологи можна прогнозувати по зниженню рівня ПІБФ, який свідчить про наявність імунологічних порушень. Застосування дидрогестерону у жінок, які мають ризик передчасних пологів, приводить до продукції ПІБФ та концентрації ІЛ-10, а також зниження концентрації гама-інтерферону.