



Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии

Обзор научно-практической конференции

В Киеве в сентябре прошлого года проходила научно-практическая конференция с международным участием и пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии». Организаторами мероприятия выступили МЗ Украины, НАМН Украины, Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. Масштабное научное событие собрало большое количество отечественных и зарубежных специалистов, которые представили доклады, касающиеся наиболее актуальных проблем современного акушерства, гинекологии и перинатологии. Представляем вашему вниманию обзор некоторых из них.

А. Г. Резников, д.мед.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корр. НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии, репродукции и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины выступил с докладом «Гиперандрогенные состояния и репродуктивная функция женщины».

В зависимости от ряда факторов андрогены могут оказывать как положительное, так и отрицательное действие на организм женщины. Их наличие является биологической необходимостью, поскольку они служат незаменимым субстратом для синтеза в яичниках, жировой и нервной тканях женских половых гормонов – эстрогенов. Кроме того, андрогены активируют либидо, стимулируют эритропоэз, анаболизм белков, отвечая за образование мышечной массы и органического матрикса кости и тем самым предотвращая развитие остеопороза. Андрогены влияют на секрецию кожного жира, рост волос на определенных участках поверхности тела, стимулируют синтез различных белков печени, в частности глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). В то же время абсолютный или относительный избыток андрогенов, а также повышенная чувствительность к ним органов-мишеней могут приводить к разнообразным патологическим изменениям, которые квалифицируются как гиперандрогения. Следует подчеркнуть, что гиперандрогенная патология может наблюдаться на фоне как нормального, так и повышенного уровня андрогенов в крови.

Основными источниками андрогенов в организме женщин являются яичники (клетки внутренней теки и стромы) и сетчатая зона коры надпочечников. Их синтез происходит под стимулирующим действием лютеинизирующего (ЛГ) и аденокортикотропного гормонов. Основной андроген надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), яичников – тестостерон и андростендион. Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма стероидов в коже, печени, мышцах, адипоцитах. Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых гормонов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные: из ДГЭА и ДГЭА-С в андростендион и в конечном итоге в тестостерон и дигидротестостерон. Половину суточной продукции тестостерона составляет яичниковый и надпочечниковый синтез, а вторая половина образуется в результате периферического превращения его предшественников в печени, мышечной и жировой ткани, а также в коже.

Активация или супрессия генов в органах-мишенях, чувствительных к андрогенам, осуществляется не андрогенами, а ядерным рецептором, который взаимодействует с генетическим аппаратом. Тестостерон превращается в дигидротестостерон, он комплексируется с рецептором, который соединен с белком теплового шока. В результате этого взаимодействия отщепляется белок теплового шока, вследствие чего комплекс гормон-рецептор может проникнуть в ядро и соединиться с гормон-реагирующими элементами ДНК, т.е. геномом.

Патогенное действие повышенного уровня андрогенов (в первую очередь активной фракции) реализуется на всех уровнях системы гипоталамус-гипофиз-яичники. В гипоталамусе андрогены, в частности, превращаются в эстрогены и могут нарушать обратную связь между яичниками и гипоталамо-гипофизарным комплексом. На уровне гипофиза они тормозят стимулирующее действие гонадотропин-рилизинг гормона; в яичниках может наблюдаться склерозирование, нарушение фолликулогенеза, преждевременная лютеинизация тека-ткани, атрезия фолликулов, что служит основой бесплодия и гиперандрогенных состояний.



Виды гиперандрогении:

- истинная:
 - яичниковая: функциональная (синдром поликистоза яичников [СПКЯ]) и опухолевая;
 - надпочечниковая: функциональная (врожденная гиперплазия надпочечников) и опухолевая;
- другие формы:
 - транспортная (снижение уровня ГСПС);
 - периферическая (рецепторная и метаболическая [5α -редуктаза]);
 - ятрогенная;
 - вторичные: гиперпролактинемия (функциональная и на фоне пролактиномы), акромегалия, болезнь Иценко – Кушинга, гипоталамо-гипофизарные синдромы с гонадотропной дисфункцией, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, менопауза и пр.

Существуют три основные гипотезы возникновения СПКЯ: генетический дефект ферментов в коре надпочечниковых желез как первичное звено; генетически обусловленный дефект рецепторов к инсулину; нарушение гипоталамической регуляции или рецепции ЛГ. Какой бы из этих механизмов ни реализовывался, это приводит к гиперпродукции надпочечниковых андрогенов, а впоследствии и овариальных. Яичники становятся главным источником избытка андрогенов.

При вторичной гиперандрогении на фоне гипотиреоза имеет место снижение синтеза в печени ГСПС, что приводит к повышению содержания активной фракции тестостерона в крови и развитию функциональной гиперандрогении. При гиперпролактинемии наблюдается активация превращения андрогенов в эстрогены, которые стимулируют образование пролактина через нейропептид галанин, в результате чего возникает замкнутый порочный круг.

Гиперандрогения может вызывать у женщин ряд нарушений: дерматопатии, гинекологические заболевания, повышение риска сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии, рака и др. Кроме того, она является причиной патологии беременности (преждевременные роды, невынашивание), а также оказывает негативное влияние на развивающийся плод (функциональный тератогенез). Функциональные нарушения у ребенка возникают на фоне отсутствия анатомических аномалий развития и обнаруживаются в постнатальном периоде, чаще после полового созревания; могут проявляться в форме недостаточности лютеиновой фазы, бесплодия, СПКЯ.

Половая дифференциация мозга является одним из механизмов, через которые реализуется функциональный тератогенез. В норме те андрогены, которые вырабатываются половыми железами плода мужского пола, трансформируют развитие мозга в направлении формирования мужского

типа нейроэндокринной системы и полового поведения, сексуальной ориентации и т.д. Избыток андрогенов для плодов мужского пола в этом смысле не оказывает негативного воздействия, в то время как у плодов женского пола он крайне нежелателен, поскольку может приводить к маскулинизации нейроэндокринной системы, регуляции секреции гонадотропных гормонов и к формированию неадекватного полового поведения.

В ходе экспериментов на животных было установлено, что маскулинизирующее действие на мозг оказывают не мужские половые гормоны, а эстрогены, которые образуются из тестостерона в гипоталамусе. Затем они превращаются в катехолэстрогены и вместе с катехоламинами и ионами кальция реализуют это действие, формируя мужское поведение у самцов и самок, а также рефрактерность к эстрадиолу.

В испытаниях показано, что у андрогенизированных животных с нарушением половой дифференциации мозга страдает не только репродуктивная система. Так, у самок крыс с искусственной гиперандрогенией изменяются адаптивные реакции, в частности нарушается ответ гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на стресс.

Этиология гиперандрогенных воздействий на плод женского пола:

- неадекватное применение определенных лекарственных средств с сопутствующей андрогенной активностью (многих синтетических прогестинов, эстрогенов);
- хронический стресс у беременных (усиление синтеза надпочечниками андростендиона, который свободно проходит через плацентарный барьер);
- врожденная гиперплазия коры надпочечников у женщины;
- овариальная гиперандрогения при синдроме склерополикистозных яичников.

К последствиям гиперандрогении во время беременности можно отнести усиление полового влечения у ребенка, нарушение сексуальной ориентации, бесплодие, недостаточность лютеиновой фазы, изменение реакции на стрессорное воздействие.

Далее докладчик перешел к вопросу сохранения беременности на фоне гиперандрогении. Он подчеркнул, что жестким требованиям безопасности для матери и плода в наибольшей мере отвечают препараты прогестерона как единственного применяемого с этой целью природного прогестина. Препаратом выбора для гестагенной поддержки при беременности на фоне гиперандрогении является микронизированный прогестерон, выпускающийся в виде капсул для перорального и интравагинального применения. При интравагинальном введении препарата абсорбция микронизированного прогестерона происходит быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается уже через 1 ч после введения капсулы.



Микронизированный прогестерон не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов; благодаря выраженному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме. Идентичность химической структуре натурального прогестерона обеспечивает практически полное отсутствие побочных эффектов. Легкий антиандрогенный эффект препарата обусловлен блокирующим влиянием на активность фермента 5 α -редуктазы. Все это оказывает положительное воздействие на течение беременности. Следует отметить, что синтетические прогестины не способны блокировать активность 5 α -редуктазы, поэтому во время беременности не применяются.

При изучении влияния микронизированного прогестерона при вагинальном использовании на степень зрелости эндометрия, его готовность к nidации яйцеклетки на 21-й день цикла искусственного оплодотворения у женщин с синдромом преждевременного истощения яичников установлено, что такая терапия была эффективна в 83% случаев (в группе дидрогестерона – в 17% случаев).

По результатам всемирного опроса экспертов в области бесплодия (2014), проведенного в более чем 400 клиниках 82 стран мира, в подавляющем большинстве (77%) случаев специалисты назначают прогестерон вагинально и лишь в 5 и 0,5% – инъекционно и перорально соответственно.

По данным Кокрановского метаанализа, применение натурального прогестерона не подвергает опасности здоровье матери и ребенка. Так, ни в одном из девяти рандомизированных исследований не было выявлено отрицательного влияния вышеуказанной терапии на мать или плод. За период использования препарата не зафиксировано ни одного случая неблагоприятного действия на плод.

При гиперандрогении (СПКЯ, гирсутизм) на первый план выходит назначение комбинированных оральных контрацептивов в циклическом режиме, содержащих прогестины с антиандрогенной активностью. Все блокаторы клеточных рецепторов андрогенов (антиандрогены) по химической структуре делятся на две группы – стероидные и нестероидные. Среди стероидных прогестиновых антиандрогенов наиболее выраженным эффектом обладает ципротерона ацетат. Если принять его антиандрогенную активность за 100%, то таковая у диеногеста составляет только 40%, дроспиренона – 30%, хлормадинона – 20% (*in vivo* тест Хершбергера).

Ципротерона ацетат обеспечивает двойной механизм антиандрогенного действия в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) за счет:

- снижения выработки андрогенов вследствие антигонадотропного эффекта ципротерона ацетата (снижение уровня ЛГ);

- блокирования цитоплазматических и ядерных рецепторов андрогенов (вытеснение тестостерона) и нивелирования их действия (наиболее мощный прогестин с антиандрогенной активностью);
- снижения активности 5 α -редуктазы, уменьшения образования дигидротестостерона;
- повышения уровня ГСПС благодаря действию этинилэстрадиола (снижение содержания активной фракции тестостерона в крови).

Из нестероидных антиандрогенов наиболее широкое распространение получил препарат флутамид. Механизмы его антиандрогенного действия связаны с блокированием цитоплазматических и ядерных рецепторов андрогенов (конкурентное вытеснение тестостерона), а также со снижением активности 5 α -редуктазы и уменьшением образования дигидротестостерона. В ходе исследований (Резников А., Носенко Н., Борис Е.) была продемонстрирована эффективность флутамида в повышении эффективности индукторов овуляции в циклах *in vitro* fertilization (IVF).

С.Р. Галич, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, представила доклад «Факторы акушерского и перинатального риска и пути их снижения».

Преждевременные роды – одна из серьезных проблем современного акушерства. По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает > 1 млн недоношенных детей. Украина входит в число стран, в которых число преждевременных родов составляет от 400 до 799 тыс. случаев в год. Известно, что 7,5% родов (преждевременных) являются причиной 69-83% перинатальных смертей. У выживших в 10 раз повышен риск заболеваний/инвалидности. Вероятность двукратной госпитализации в течение первого года жизни у таких младенцев составляет 95%.

Основные причины невынашивания беременности таковы:

- иммунологические (50%);
- эндокринные (20%);
- истмико-цервикальная недостаточность (10-17%);
- инфекции (15%);
- пороки развития матки (12%);
- аномалии кровообращения матки (от 3 до 15%);
- генные и хромосомные нарушения (5%);
- другие (10%).

Существует ряд доказанных факторов риска невынашивания беременности. Социально-биологические предпосылки прерывания беременности ассоциированы с низким социально-экономическим положением населения (низкий уровень доходов и образования, недостаточное питание), работой со значительной физической нагрузкой, психосоциальными стрессами. Группу



риска составляют женщины с наличием случаев преждевременных родов в прошлом, отягощенным акушерским анамнезом, а также если возраст первородящей матери моложе 16 или старше 30 лет. Не менее важное значение в возникновении преждевременных родов имеет наличие у пациентки экстрагенитальной патологии: сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболеваний сердечно-сосудистой системы, бронхиальной астмы, болезней почек (пиелонефрит), привычных интоксикаций (употребление алкоголя, курение), наркомании. Осложнения беременности: многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода (у 20% женщин с тазовым предлежанием роды заканчиваются раньше срока), предлежание плаценты (преждевременные роды возникают в 5 раз чаще), отслойка плаценты (в 4 раза чаще), внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, гипертензия беременных – существенно повышают риск невынашивания беременности.

Для контроля рисков данной патологии крайне важно проводить разъяснительную и санитарно-просветительскую работу, борьбу с абортами. При наличии у женщины экстрагенитальных заболеваний необходимо достигнуть их полной или медикаментозной ремиссии, осуществить санацию очагов инфекции, рекомендовать здоровый образ жизни. С целью профилактики осложнений беременности следует обеспечить физиологическое течение процесса имплантации-плацентации, нормализовать влагалищный биоценоз, решить проблему укорочения шейки матки.

Исход беременности зависит от изначального уровня прогестерона в крови беременной. Предполагается, что этот гормон играет важную роль в установлении адекватного иммунного ответа на ранних сроках беременности. В его присутствии лимфоциты беременных выделяют белок, который называется прогестерониндуцируемый блокирующий фактор (ПИБФ). Он обеспечивает иммуномодулирующий и антиабортный эффект за счет позитивного влияния на иммунный ответ Th2-цитокинов, «защищающих» беременность. При снижении синтеза прогестерона, напротив, происходит недостаточное образование ПИБФ, сдвиг в сторону преобладания Th1-цитокинов, повышение активности лимфокиноактивированных киллеров (ЛАК-клеток). Вследствие этого развивается цитотоксическая abortогенная реакция и наступает прерывание беременности.

К эндокринным факторам, приводящим к привычному невынашиванию беременности, относят:

- недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла;
- гиперандрогению;
- сахарный диабет;
- синдром поликистоза яичников;
- заболевания щитовидной железы;
- расстройства секреции пролактина.

Причины недостаточности лютеиновой фазы таковы:

- гиперандрогения;
- гиперпролактинемия;
- психоневрогенные расстройства;
- гипотиреоз;
- особенности питания, физическая нагрузка, производственные факторы;
- инфекция, повреждения эндометрия (аборты), пороки развития матки;
- первичная недостаточность гонад (наследственная или приобретенная).

Перед акушером-гинекологом при ведении пациентки с угрозой преждевременных родов или наличием случаев невынашивания в анамнезе сразу возникает несколько клинических вопросов: какой лечебный режим ей рекомендовать, назначать фармакотерапию или нет, если да, то какую (гормональные препараты, гемостатики, спазмолитики, антибактериальные средства; их адекватные дозировка, путь введения, длительность применения, сочетаемость, комплаенс)? Отвечая на поставленные выше вопросы, докладчик отметила, что данной категории больных показан лечебно-охранительный, но не постельный, режим ввиду доказанного вреда последнего за счет развития атрофии мышц, риска тромбозов и психоэмоционального напряжения. Что касается лечения, то до 8 нед гестации при благоприятном анамнезе его не следует назначать. Это в свою очередь вызывает протест со стороны пациенток, которые настаивают на медикаментозной терапии. Еще одним вопросом, требующим внимания, является проблема полипрагмазии. В исследованиях показано, что количество случаев лекарственных поражений печени с каждым годом увеличивается. Для предупреждения такого крайне нежелательного явления целесообразно назначать не более трех лекарственных средств с оптимально подобранной дозой и длительностью курса.

Несмотря на то что спазмолитики – наиболее часто применяемые препараты у этих пациенток, спазм не является причиной угрозы прерывания беременности, поэтому они не обладают этиопатогенетическим действием, влияя только на гладкомышечные органы (плацебо-эффект).

Гемостатики (транексам, дицинон, викасол) показаны при наличии кровянистых выделений, исходных изменений в системе гемостаза, однако важно помнить о своевременной их отмене.

Основным средством гормонотерапии при беременности являются препараты прогестерона с химической формулой, соответствующей структуре натурального прогестерона. Вместе с тем значение имеет не только выбор самого гестагена, но и путь его введения, доза, длительность применения, срок гестации, на котором он назначается (8-12, до 20 и до 34 нед). По данным всемирного опроса экспертов в области лечения бесплодия



и сохранения беременности (2014), в последние годы наблюдается тенденция к повышению частоты назначений только вагинальной формы прогестерона (с 63 до 77%) и снижение показателя – инъекционной (с 13 до 5%) и пероральной (с 2 до 0,5%).

В ходе исследований доказана эффективность фармакотерапии микронизированным прогестероном у лиц с кровянистыми выделениями в первой половине беременности (Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., 2010).

Схема его дозировки при кровомазаниях имеет ряд особенностей. Стартовая доза препарата составляет 400 мг. При положительной динамике лечение (400 мг) необходимо продолжать до исчезновения симптомов, потом снизить дозу в течение 10-14 дней (по 100 мг/нед); поддерживающая доза – 200 мг/сут до 16-20 нед. При недостаточной положительной динамике дозировку микронизированного прогестерона следует повысить до 600 мг, после купирования симптоматики ее снижают в течение 10-14 дней (по 100 мг/нед), достигая поддерживающей дозы 200 мг/сут до 16-20 нед. В группе высокого риска по преждевременным родам терапию пролонгируют до конца II триместра; решение о необходимости продолжения лечения до 35-36 нед беременности принимается индивидуально.

Далее профессор С.Р. Галич остановилась на проблеме инфекций, приводящих к спонтанному прерыванию беременности: вирусных (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирусы Коксаки А и В, энтеровирусы) и бактериальных (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, стрептококки, стафилококки, гонококки).

Существуют несколько возможных путей инфицирования плодного яйца. В частности, при наличии хронического воспалительного процесса эндометрия не происходит должная его подготовка к имплантации плодного яйца. Кроме того, при бактериальном вагинозе, кандидозном вульвовагините микроорганизмы инфицируют плодное яйцо. При острой вирусной инфекции микробные агенты с током крови могут проникать через плацентарный барьер к плоду.

С учетом вышеуказанного важным аспектом профилактики невынашивания беременности является необходимость нормализации биоценоза влагалища и выбор оптимального лекарственного средства. Следует помнить, что большинство препаратов на основе лактобактерий содержат эти микроорганизмы кишечного происхождения. Бактерии, вводимые извне, – чужеродные,

поэтому плохо приживаются и обладают низкими адгезивными свойствами. Флора должна попасть в необходимом количестве в кислую среду (адгезия, размножение), иначе она не сможет колонизировать влагалищный эпителий.

По мнению докладчика, огромное значение для адекватной диагностики укороченной шейки матки имеет правильное выполнение трансвагинального УЗИ со специальным датчиком (длина шейки матки измеряется по проекции шеечного канала как расстояние от внутреннего до наружного зева шейки матки на 19-23-й неделе). Благодаря этому снижается частота цервикального серкляжа и своевременно назначается интравагинальный прогестерон.

Согласно существующей доказательной базе, у пациенток с одноплодной беременностью из группы риска (наличие в анамнезе преждевременных родов при укороченной шейке матки) назначение микронизированного прогестерона или наложение шва на шейку матки снижает частоту преждевременных родов на 25%. У лиц, не относящихся к группе риска, при одноплодной беременности и короткой шейке матки (до 15 мм) эффективность такой терапии еще выше (снижение риска преждевременных родов на 45%). Нескольким по-иному выглядит ситуация при многоплодной беременности. Установлено, что применение прогестерона у беременных этой категории не снижает риск ранних преждевременных родов (их частота до 34 нед достигает 13%). Вместе с тем риск преждевременных родов повышается при соблюдении постельного режима, а также при наложении шва на шейку матки (при укорочении менее 25 мм) до 50%.

Подытоживая свой доклад, С.Р. Галич отметила, что на сегодняшний день во всем мире существуют различные технологии сохранения беременности, особенно в группах риска. Назначение интравагинального микронизированного прогестерона для обеспечения имплантации, профилактики первичной плацентарной дисфункции, медикаментозной коррекции укорочения шейки матки, терапии угрожающих преждевременных родов за счет токолитического действия (возможность снижения дозы β -адреномиметиков при сочетании с прогестероном), с одной стороны, и препаратов на основе лактобактерий с целью нормализации влагалищного биоценоза – с другой, является доказанным эффективным методом сохранения беременности.

Подготовила Марина Малей