гінекологія • конференція Здоров'я[®] України[®]

Спектр возможностей дидрогестерона для коррекции гормональных нарушений

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеровгинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Гестагены остаются наиболее назначаемыми препаратами в гинекологической практике. Их широкое применение обусловлено возрастающей распространенностью прогестерондефицитных состояний, характерных для всех возрастных периодов жизни женщины. Предлагаем читателям ознакомиться с современными подходами и возможностями использования дидрогестерона в лечении гиперплазии эндометрия (ГЭ), аномальных маточных кровотечений (АМК) и недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Стратегия терапии неатипической ГЭ была представлена в докладе заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.

— На первый взгляд, ГЭ является достаточно изученной патологией. Более того, регламентация вопросов диагностики и лечения, изложенных в национальном клиническом протоколе, может показаться веским основанием для полной определенности при ведении пациенток с данным заболеванием. Однако в понимании патогенеза ГЭ, на наш взгляд, делаются лишь первые шаги, а результаты современных исследований геномных и молекулярных сигнальных каскадов пролиферации, возможно, станут причиной пересмотра существующей дефиниции, сформированной с учетом накопленных в прошлом научных данных.

О проблемах номенклатуры ГЭ также свидетельствует произвольная трактовка критериев, используемых для верификации заболевания врачами-гинекологами. Следует напомнить, что ГЭ - патогистологический диагноз, который не может устанавливаться на основании данных УЗИ или томографии. Также следует отличать нозологическую форму ГЭ от гистологического заключения и более корректно выбирать тактику ведения пациентки, исходя из правильного понимания классификации и, безусловно, оставаясь в рамках онконастороженности. Это позволит отказаться от необоснованных диагностических и лечебных манипуляций и избежать стрессовых реакций у пациентки.

Проблемы организации терапии ГЭ в большинстве случаев обусловлены бессимптомным течением заболевания (30%), отсутствием скрининговых программ диагностики и склонностью к малигнизации. В свое время на стратегию лечения ГЭ значительное влияние оказала теория доминирующей роли эстрогенов в канцерогенезе. Ее история начиналась с «демонизации» эстрогенов, которым приписывалась главная роль в развитии неопластических процессов женских половых органов. Наблюдающиеся в клинической практике случаи развития рака эндометрия на фоне нормальных уровней эстрогенов послужили основанием для появления понятия относительной гиперэстрогении (при недостаточном уровне главного антагониста эстрогенов - прогестерона), а со временем – понятия гормонального дисбаланса. На сегодня стало очевидно, что эстрогены выступают в качестве промоторов пролиферации только в комплексе с ядерными эстрогеновыми рецепторами, экспрессия которых в равнозначной степени определяет активность пролиферативного процесса в эндометрии. Активация эстрогеновых рецепторов запускает сложный механизм «включения» эстрогензависимых генов, которые отвечают за репликацию и трансляцию клеточной ДНК, т.е. за детерминированный на уровне генома процесс клеточного цикла, приводящего в конечном результате к делению клетки (митозу). Таким образом, эстрогены являются лишь пусковым элементом так называемого эстрогензависимого сигнального пути клеточной пролиферации.

Что касается прогестерона, то его главная роль заключается в активации генов, ответственных за клеточную дифференцировку. Согласно современной клеточной теории соматическая клетка, прошедшая этап конечной дифференцировки, теряет способность к делению, но в процессе дифференцировки она накапливает цитоплазменные компартменты, увеличивается в объеме (гипертрофия), в связи с чем во второй фазе менструального цикла - МЦ (лютеиновой) толщина эндометрия наибольшая. Однако это не всегда свидетельствует о гиперплазии и, тем более, о способности гестагенов потенцировать гиперпролиферативные процессы в репродуктивных органах. Необходимо четко понимать, что $\Gamma \Theta$ – это не гипертрофия, а увеличение числа структурных элементов тканей вследствие их избыточного новообразования, обусловленного увеличением количества митозов, повлиять на которые можно исключительно блокалой гормонозависимых сигнальных путей пролиферации.

Сегодня существует исключительная возможность с помощью иммуногистохимических технологий и молекулярных зондов, содержащих моноклональные антитела к различным рецепторам, генам ядерной ДНК и клеточным регуляторным белковым молекулам, провести объективную оценку пролиферативной активности тканей эндометрия. Наибольший интерес представляет определение иммуногистохимического маркера Кі-67 комплекса антител к ряду белков, синтез которых происходит на стадии интерфазы S клеточного цикла (транскрипция ДНК), после чего процесс деления клетки становится необратимым. Иммуногистохимическое выявление маркера пролиферации Кі-67 в образцах тканей эндометрия позволяет подсчитать количество митозов и, таким образом, определить активность пролиферации, а также объективно оценить эффективность терапии ГЭ, необходимость проведения которой после хирургического удаления измененного эндометрия и гистологической верификации диагноза уже не оспаривается.

Обычно терапия ГЭ делится на 2 этапа.

1. На первом этапе выполняется улаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием и определением дальнейшей тактики в зависимости от вида гиперпластической патологии эндометрия (функциональной категории). При этом следует учитывать, что хирургическое удаление функционального слоя эндометрия не устраняет причины его гиперпролиферации, так как в базальной мембране остаются стволовые клетки с измененным фенотипом, которые и являются в дальнейшем причиной рецидива заболевания. Ввиду этого супрессивная терапия, направленная на снижение числа митозов в резервных и стволовых клетках, после диагностического выскабливания слизистой оболочки матки является патогенетически необходимой.

2. На втором этапе тактика лечения будет зависеть от типа гиперплазии и ее функциональной категории (номенклатура ВОЗ, 1994). При простой и комплексной неатипической ГЭ (как следствие гормональной инициации процесса) показана гормонотерапия, при простой/комплексной атипической гиперплазии, которые принято относить к предраковым заболеваниям эндометрия, в зависимости от возраста пациентки — гормональное или хирургическое лечение после консультации онкогинеколога.

К наиболее эффективным препаратам в терапии ГЭ по праву относятся аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Последние способны снизить количество митозов в клетках эндометрия почти на 70% благодаря фармакологическому свойству вызывать угнетение синтеза и выделения гипофизом гонадотропных гормонов, следствием чего является значительное снижение стероидогенеза в яичниках и уровня эстрогенных гормонов в периферической крови. Недостатком аналогов ГнРГ, помимо появления у части пациенток климактерических симптомов, обусловленных «медикаментозной кастрацией», является риск развития остеопороза, поэтому продолжительность терапии препаратами этой группы обычно не превышает 6 мес.

В то же время лечение ГЭ требует более длительного периода воздействия — до 9-12 мес, а иногда и более. В связи с этим в терапии ГЭ нередко отдают предпочтение гестагенным препаратам.

Механизм антипролиферативного эффекта гестагенов связан, с одной стороны, с их способностью взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами и, таким образом, частично блокировать периферические каскады эстрогензависимых сигнальных путей пролиферации в эндометрии. С другой стороны, некоторые гестагены повышают активность ферментов 17β-дегидрогеназы и сульфотрансферазы, конвертирующих биологически активный эстрадиол в слабоактивные метаболиты – эстрон и эстрона сульфат, биологическая роль которых в стимуляции митотического деления клеток не столь значительна. Главное предназначение гестагенов в регуляции процессов пролиферации заключается в активации прогестеронзависимых генов, индуцирующих процесс конечной дифференцировки клеток эндометрия (фаза секреции), пройдя которую, клетка лишается способности к делению. В этом отношении гестагены выступают как антагонисты эстрогенов, стабилизируют геном, восстанавливают контроль протоонкогенов и генов-супрессоров за клеточным циклом, нормализуют апоптоз и, таким образом, сдерживают избыточное увеличение клеточной популяции эндометрия.

Выбор гестагенов для лечения ГЭ традиционно осуществляется на основе их антипролиферативной активности, которая до последнего времени оценивалась по минимальной курсовой дозе, способной вызвать секреторную трансформацию эндометрия.



В.А. Потапов

Т.Ф. Татарчук



О.В. Булавенко

Линейка гестагенов представлена достаточным количеством препаратов, имеющих оптимальное соотношение минимальная курсовая доза/секреторная трансформация. Олнако активные гестагены входят в состав преимущественно комбинированных оральных контрацептивов (КОК), а некоторые их аналоги, например диеногест или дезогестрел, не имеют инструктивных показаний для лечения ГЭ. В итоге получается, что де-юре безальтернативным препаратом для лечения ГЭ остается дидрогестерон (Дуфастон[®]). Несмотря на то что дидрогестерон в линейке гестагенов уступает по антипролиферативной активности дезогестрелу (2 мг/цикл), гестодену (3 мг/цикл), диеногесту (6 мг/цикл) и левоноргестрелу (6 мг/цикл), в реальной клинической практике это не является критическим, так как минимальная курсовая доза дидрогестерона (140 мг/цикл), необходимая для секреторной трансформации эндометрия, достигается уже за 7 дней терапии при условии назначения суточной дозы 20 мг (1 таблетка 2 раза в сутки), т.е. в гормональном режиме, адекватном по экспозиции второй фазе нормального МП.

Следует отметить, что профиль безопасности дидрогестерона делает его весьма привлекательным для непрерывной длительной терапии ГЭ. Дидрогестерон не подвергается ароматизации и не трансформируется в эстрогены; не обладает кортикостероидной активностью, не влияет на активность гипофизарно-надпочечниковой системы и не вызывает атрофии надпочечников; не обладает андрогенной активностью и не трансформируется в андрогены; существенно не влияет на свертываемость крови, не оказывает негативного воздействия на печень и не повышает массу тела.

Согласно существующим отраслевым стандартам (приказ МЗ № 676) наиболее эффективная схема назначения дидрогестерона при ГЭ — непрерывная на протяжении 6 мес с последующим гистологическим контролем эффективности терапии. Важно

учитывать, что гиперплазия (избыточный митоз) возникает уже в первой фазе МЦ, поэтому дидрогестерон (Дуфастон) необходимо назначать или в непрерывном режиме, или с 5-го по 25-й день в тех случаях, когда для женщины важен контроль МЦ.

Современная стратегия терапии ГЭ должна строиться на основе доказательной медицины, данных фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммуногистохимии клетки, современного учения о закономерностях гибели и воспроизводства клеточного пула, пролиферации и апоптоза. В нашей клинике и на базе лаборатории иммуногистохимии опухолей человека Днепропетровской медицинской академии проводится исследование антипролиферативных свойств гестагенов, в том числе дидрогестерона, посвященное изучению их влияния на рецептивность эндометриальных клеток, геномные и эпигенетические механизмы клеточного деления при лечении неатипической ГЭ. Его первые итоги будут подведены примерно через полгода, а результаты позволят не только определить место гестагенов в терапии ГЭ, но и разработать своего рода паспорт для каждого гестагена, основанный на его способности подавлять экспрессию клеточных ростовых факторов и опухолевый иммунофенотип клеток эндометрия в тех дозировках, которые прописаны в инструкции.

Заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», членкорреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук в докладе «Аномальные маточные кровотечения: взгляд на проблему» акцентировала внимание на корректности проводимого лечения.

- АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста могут быть причиной различных по своей природе нарушений или расстройств. Принятая в Кейптауне на XIX Всемирном конгрессе акушерства и гинекологии FIGO в 2009 году классификационная система АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN позволяет структурировать причины АМК на две большие группы: связанные с органическими изменениями (PALM полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественное новообразование и гиперплазия) и не связанные с таковыми (СОЕІN - коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенные факторы, а также нарушения, которые пока что не поддаются классифицированию). В целом современная терминология, используемая для описания АМК у женщин репродуктивного возраста, призвана упростить определение понятий и унифицировать описание состояния.

Ключевым симптомом АМК является кровопотеря, ставящая врача перед дилеммой выбора между хирургическим и консервативным лечением. Проблему неадекватного использования хирургического лечения АМК актуализировал язвительным афоризмом автор классификации РАLM-COEIN Малкольма Мунро: «Если бы нейрохирурги лечили мозг так же, как гинекологи лечат матку, то декапитация была бы самым частым методом лечения». Помимо сложности выбора метода лечения не менее трудным представляется соблюдение стандартов терапии, инерция мышления и необоснованный консерватизм. Прежде всего, речь идет о неадекватных терапевтических дозах транексамовой кислоты, режим применения которой согласно аннотации – 2 таблетки 3 раза в сутки. Нельзя также обойти вниманием проблему фобий у некоторых гинекологов при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, обусловленную не совсем правильным пониманием влияния данной группы лекарственных средств на свертывающую систему крови.

Большое значение при ведении пациенток с АМК имеет противорецидивная терапия, которая включает лечение анемии, проведение противовоспалительной терапии, применение антифибринолитиков (транексамовой кислоты), витаминотерапию, использование препаратов, стабилизирующих функцию центральной нервной системы. При этом следует учитывать, что антифибринолитики назначают накануне менструации.

Противорецидивная гормональная терапия АМК может проводиться однофазными КОК, содержащими гестаген с выраженной антипролиферативной активностью, в течение 2-4 мес либо гестагенами в лютеиновую фазу менструального цикла с 15-го по 25-й день (в случае заинтересованности в наступлении беременности) или с 11-го по 25-й день цикла.

Особое место в противорецидивной терапии занимают препараты прогестерона, которые при определенном режиме и дозировке не влияют на фертильность:

- 1. При овуляторных АМК на фоне НЛФ показано применение дидрогестерона (препарат Дуфастон $^{\text{®}}$) с 11-го по 25-й день МЦ по 10 мг 2 раза в сутки.
- 2. При ановуляторных циклах при гиперэстрогенной форме и персистенции фолликула назначают также Дуфастон * по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ.
- 3. При ановуляторных циклах при гипоэстрогенной форме показано применение либо КОК в циклическом режиме, либо заместительной гормональной терапии с минимальным содержанием Е2 и адекватным содержанием прогестерона (Фемостон 1/10).

Эффективность дидрогестерона продемонстрирована в исследованиях, в которых

изучалась его роль в нормализации продолжительности МЦ у пациенток с олигои полименореей (Tabaste J.L., 1984), а также при лечении подростков с меноррагией, олиго- и полименореей (Tabaste J.L., 2001): нормализация МЦ наступала к шестому циклу у 96% пациенток. Одновременно уменьшалась толщина эндометрия до <8 мм у 85% обследованных и до <10 мм — у 12%.

Особый интерес вызвал доклад заведующей кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук, профессора Ольги Васильевны Булавенко, касающийся усовершенствования методов диагностики и коррекции НЛФ у женщин с СПКЯ.

Продолжение на стр. 22.



Відновлює фізіологічний менструальний цикл, а не імітує його!^{1,2}

Показання³

- Нерегулярні менструальні цикли
- Дисменорея
- Ендометріоз
- Загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю, безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю, 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



Скорочена інформація про препарат Дуфастон®

я податамить до править ИУ/3074(0) (1) вад. 4.1.2. 2012. Сила. 1 забележ містить 10 мг дирогостворном Конда Показання за проста потажання з проста попазання з проста потажання з проста попазання з проста потажання з проста з проста потажання з проста з прост

Інформація призначена для фазівців. Для поширения на слеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематими. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату. Повідомити в «Аббот Лабораторіа Тмок» про небажнае являца або скарту на киїсть препарату Вя можете за телефоном (цілодобово): в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 60 80; в Республіці Білорусь +375 17 256 79 20; в Республіці Узбенистан + 998 71 129 05 50.

1. Anklesnas B et al. Cycle regulation with dydrogesterone in Indian women. Obstet Gynaecol IV 1999: 559–64.

2. Schindler A.E. et al. Maturitas 2003;46:11.

3. Iнструкція для медечного застосування препарату Дуфастон*.



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.



JA-DUP-42(12/14)

Здоров'я України

Спектр возможностей дидрогестерона для коррекции гормональных нарушений

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 20.

- НЛФ - состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (менее 11 сут) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня.

СПКЯ — мультифакторный, полиэндокринный синдром с генетическими предикторами, которые характеризуются нарушением функции яичников (овуляторная дисфункция) и гормональной секреции эндокринных желез. В структуре СПКЯ частота НЛФ составляет около 20%.

По данным гистологических исследований, у пациенток с бесплодием в сочетании с НЛФ и СПКЯ в естественных и стимулированных циклах в эндометрии преобладают пролиферативные гиперпластические процессы.

На сегодня выделяют 4 фенотипа СПКЯ: полный или классический фенотип (олиго/ановуляция + гиперандрогения + УЗ-признаки ПЯ); неполный классический фенотип (гиперандрогения и хроническая ановуляция без ультразвуковых признаков ПЯ); овуляторная форма (гиперандрогения + УЗ-признаки ПЯ); нормоандрогенные формы (олиго-/ановуляция + УЗ-признаки ПЯ).

В нашей клинике проведено исследование, целью которого было изучить возможности восстановления репродуктивной функции женщин с НЛФ на фоне СПКЯ путем усовершенствования методов диагностики и коррекции данного состояния.

В исследование включили 140 женщин: 120 пациенток с НЛФ на фоне СПКЯ (основная группа) и 20 практически здоровых женщин (контрольная группа). У 100% пациенток основной группы отмечалось бесплодие. Доминирующими клиническими симптомами были: укорочение лютеиновой фазы цикла (91%); акне (52,1%); патологический гирсутизм (23,3%); кровомазание накануне менструации (35,1%).

Исследование показателей гормонального профиля в основной группе показало увеличение уровня лютеинизирующего гормона ($8,3\pm4,7$ против $4,98\pm1,72$ мМЕ/мл), тестостерона ($2,46\pm1,36$ против $0,97\pm1,24$ нмоль/л), инсулина ($6,33\pm1,90$ против $5,86\pm1,25$ мкЕд/мл) и снижение уровней эстрадиола ($97,66\pm18,07$ против $149,2\pm20,04$ пг/мл) и прогестерона ($13,53\pm3,27$ против $19,87\pm2,07$ нг/мл).

При оценке состояния эндометрия у обследованных женщин по данным УЗИ зафиксировано уменьшение М-эхо на 3 мм в сравнении с группой контроля (8,8 против 11,84 мм).

В ходе исследования нами установлены основные четыре пути реализации овуляторной дисфункции: незрелый фолликул (35,1%); отсроченная овуляция (28,4%); лютеинизация неовулировавшего фолликула (19,1%); частичный разрыв фолликула (17,4%), а также отдельное внимание было уделено особенностям интраовариального кровотока у женщин с НЛФ на фоне СПКЯ. Исследовательский интерес к кровоснабжению яичников объяснялся доказанным опосредованным влиянием прогестерона на синтез оксида азота - мощным агентом вазодилатации, а также симпатикотонией, являющейся следствием недостаточности половых стероидов при НЛФ.

Изучение сосудистых параметров показало высокий индекс резистентности в среднюю

лютеиновую фазу (0,56-0,60) и недостаточную васкуляризацию желтого тела (<60% окружности).

С целью коррекции прогестероновой недостаточности пациентки основной группы были разделены на две равноценные подгруппы.

Первая подгруппа (n=60) получала лечение по стандартной схеме: дидрогестерон 10 мг с 11-го по 25-й день МЦ; кломифена цитрат 50 мг с 5-го по 9-й день овариальноменструального цикла (ОМЦ); метформин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Вторая группа (n=60) получала лечение по схеме с применением витамина D: дидрогестерон 10 мг с 11-го по 25-й день МЦ; летрозол 2,5 мг по 4 таблетки на 3-й день ОМЦ; метформин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки; витамин D3 5000 МО/сут.

Выбор дидрогестерона (Дуфастон®) в качестве гестагена объясняется положительным влиянием метаболита дидрогестерона на синтез оксида азота в клетках эндотелия в сравнении с контролем. Эндотелиальные клетки под воздействием дидрогестерона продемонстрировали: повышение синтеза фермента NO-синтазы (eNOS); повышение активности eNOS; достоверное повышение синтеза оксида азота в сравнении с необработанными клетками эндотелия (p<0,05) (Simoncini T. et al., 2006).

Эффективность лечения в обеих подгруппах оценивалась на основании индекса массы тела, клинических параметров МЦ, показателей гормонального профиля, овуляторной функции, толщины эндометрия в среднюю фазу цикла.

Индекс массы тела имел тенденцию к снижению и существенно не отличался в обеих подгруппах. Проводимая терапия позволила достичь уменьшения продолжительности менструации в первой подгруппе с 5,89 до 5,53 дня, во второй - с 6,15 до 5,04 дня и длительности кровомазания перед менструацией с 1,78 до 1,39 дня и с 2,86 до 1,04 дня соответственно. Значительная позитивная динамика отмечалась в отношении нормализации синтеза половых стероидов. Уровни прогестерона и эстрадиола через 6 мес после лечения увеличились более чем в два раза (с 13,49±3,41 до $28,39\pm3,65$ нг/мл и с $96,66\pm21,69$ до $239,0\pm20,2$ пг/мл соответственно), уровень тестостерона уменьшился почти в 2 раза (с $2,606\pm1,508$ до $1,396\pm0,728$ нмоль/л). Что касается последних двух параметров оценки эффективности лечения (овуляторной функции и толщины эндометрия в среднюю фазу цикла), то в обеих подгруппах было отмечено уменьшение частоты всех четырех типов овуляторной дисфункции и увеличение толщины эндометрия в среднюю лютеиновую фазу.

Частота беременности в подгруппе назначения витамина D_3 существенно превышала аналогичный показатель в первой подгруппе.

Таким образом:

- Уровень витамина D может служить маркером течения СПКЯ.
- Установлены прямые корреляционные связи между уровнем витамина D и уровнем прогестерона.
- Включение в схему лечения НЛФ на фоне СПКЯ дидрогестерона эффективно восстанавливает кровоток в спиралевидных артериях и сосудах желтого тела.

С.І. Жук, д.м.н., професор, В.М. Воробей-Вихівська,

Поліморфізм генів системи

Лікування безпліддя залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. Відомо, що частота безпліддя в Україні досягає 15-20% за відсутності тенденції до зниження [1-5]. Причиною безпліддя можуть бути порушення з боку організму жінки, чоловіка або обох партнерів. Серед причин жіночого безпліддя найбільш вивченими є ендокринний, трубно-перитонеальний, матковий та цервікальний фактори. Значна роль в етіології безпліддя належить ендометріозу. Кількість випадків безпліддя неясного генезу поступово зменшується завдяки проведенню наукових досліджень та впровадженню у клінічну практику нових діагностичних методик. Так, протягом останнього десятиліття активно вивчався вплив імунологічного фактора на розвиток безпліддя. Новим напрямом досліджень є вивчення ролі гемостатичних порушень в етіології безпліддя.

В останні роки спостерігається стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Щороку в нашій країні проводять понад 12 тис. циклів ДРТ. Ефективність методики, за даними різних авторів, для різних вікових груп становить 20-40% [6, 7]. Для покращення результатів програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ, або IVF) постійно вдосконалюються репродуктологічні та ембріологічні методики.

Більшість жінок, які звертаються до центрів ДРТ, мають тривалу історію хвороби та обтяжений акушерсько-гінекологічний і репродуктивний анамнез, у якому часто фігурують епізоди самовільного переривання попередніх вагітностей або ж їх ускладненого перебігу. На особливу увагу заслуговують жінки з повторними невдалими спробами IVF.

Одним з найменш керованих і прогнозованих етапів ДРТ ε імплантація та ранні етапи розвитку вагітності. Деякі автори висловлюють припущення, що причиною дефектів імплантації можуть бути порушення системи гемостазу.

Доведено роль гемостатичних порушень у патогенезі невиношування вагітності. Вважається, що мікротромби в судинах плаценти є причиною розладів матково-плацентарного кровообігу і недостатньої трофіки тканин ембріона чи плода, що клінічно проявляється розвитком плацентарної дисфункції, затримкою внутрішньоутробного розвитку та репродуктивними втратами на ранніх чи пізніх термінах гестації. Розглядаючи імплантацію як початковий і ключовий етап формування материнсько-плодових взаємовідносин, логічно припустити, що перешкодою для її успішного здійснення можуть стати ті самі чинники, які згубно впливають на подальше функціонування фетоплацентарного комплексу, а саме - порушення механізмів гемостазу. Загалом, згідно з результатами популяційних досліджень, поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15-20% [8].

Для покращення результатів програм ДРТ необхідно встановити причини порушень системи гемостазу для їх прогнозування та адекватної корекції. Зокрема, виявлено роль спадкових факторів у формуванні

таких порушень. Йдеться про поліморфізм генів системи гемостазу, насамперед це ген протромбіну (F2), проакселерину (F5), β-ланцюга фібриногену (FGB), інгібітора активації плазміногену (PAI-1 і PAI-2) та ін. Відомо, що носії поліморфних варіантів цих генів схильні до порушень коагуляційних процесів. Поліморфізм генів факторів і компонентів системи гемостазу призводить до їх аномального синтезу чи порушення функціональної активності. Попередні дослідження свідчать про істотну поширеність описаних мутацій у популяції. У 30-50% пацієнтів із тромботичними станами останні зумовлені генетичним програмуванням, у решти — набутою патологією.

Метою цього дослідження стало вивчення поширеності мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом.

Матеріали і метори

У дослідженні взяли участь 55 жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, що перебували на обстеженні та лікуванні в медичному центрі «Мати і дитя», віком від 24 до 48 років (середній вік 33,24 року). Із них первинне безпліддя було діагностовано у 29 пацієнток (52,73%), вторинне у 26 (47,27%). До досліджуваної групи увійшли жінки з поєднаними факторами безпліддя. У якості факторів розвитку безпліддя визначався трубно-перитонеальний фактор (25 жінок, 45,5%), абсолютний трубний фактор (6 жінок, 10,9%), чоловічий фактор (18 жінок, 32,7%), ендокринний фактор (15 жінок, 27,3%). Знижений оваріальний резерв мали 14 жінок (25,5%). Патологію ендометрія (поліпи або мікрополіпоз ендометрія, гіперплазію та гіпоплазію ендометрія, хронічний ендометрит) діагностовано у 15 пацієнток (27,3%). Зовнішній і внутрішній генітальний ендометріоз виявлено у 7 жінок (12,73%). Міому матки зареєстровано лише у двох пацієнток (3,6%).

Тривалість безпліддя становила від 2 до 17 років, у середньому — 7 років. До досліджуваної групи включали жінок, що мали в анамнезі одну і більше невдалих спроб IVF (загалом — від 1 до 8). Від одного до трьох оперативних втручань на органах жіночої статевої системи в минулому

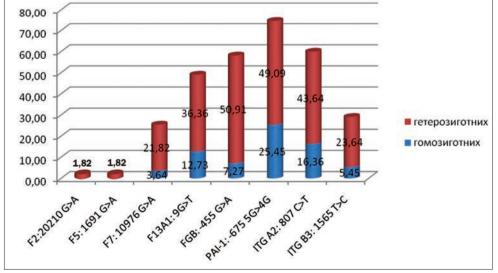


Рис. 1. Поширеність мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом