

# Актуальные вопросы репродуктивной медицины

**26-27** марта в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция, посвященная вопросам диагностики и лечения наиболее значимых акушерско-гинекологических заболеваний и сохранения репродуктивного здоровья женщин. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные специалисты в области акушерства и гинекологии, внутренних болезней, онкологии, а также зарубежные гости. Обзоры некоторых докладов мы приводим ниже.

Профессор Адольф Шиндлер (Институт медицинских исследований и образования, г. Эссен, Германия) доложил о мировом опыте применения прогестагенов в лечении и предупреждении невынашивания на ранних сроках беременности.

— Прогестерон является наиболее важным гормоном беременности у млекопитающих и человека. Его источниками во время беременности служат желтое тело и плацента. Прогестерон, производимый желтым телом, достигает своего пика к 7-8-й неделе беременности, после чего его уровень снижается. В это же время нарастает концентрация прогестерона, производимого плацентой. Таким образом, период с 8-й по 12-ю неделю беременности является критическим с точки зрения невынашивания беременности.

Среди гестагенов мы используем прогестерон и дидрогестерон. В отличие от других гестагенов применение этих двух веществ не связано с неблагоприятными побочными эффектами (андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным) и имеет ряд положительных влияний, таких как усиление инвазии трофобласта, вазодилатация, активизация развития спиральных артерий, эндокринно-иммунная модуляция, расслабление маточной мускулатуры, цервикальная зрелость.

Во всем мире получены убедительные данные в пользу применения дидрогестерона с целью профилактики невынашивания беременности. Так, Arsk и соавт. (2008) в лечении женщин с угрожающим или спонтанным невынашиванием назначали в основной группе 40 мг дидрогестерона однократно, в дальнейшем — по 10 мг 2 р/сут до остановки кровотечения, а также постельный режим. В контрольной группе применяли только фолиевую кислоту и постельный режим. Обе группы наблюдали до 20-й недели беременности. Частота случаев невынашивания в основной группе составила 4,1%, в то время как в контрольной — 13,8%. El-Zibdeh и соавт. (2009) получили сходные данные: частота невынашивания в группе женщин, леченных дидрогестероном, составила 17,5%, в контрольной группе — 25%. Carp и соавт. (2012) подытожили результаты 5 рандомизированных исследований с участием 660 пациенток. Терапия дидрогестероном позволила достичь значительного — на 47% — снижения риска невынашивания беременности.

Последние данные опубликованы Kuznetsov и соавт. в 2014 г. В этом исследовании женщинам с 3 и более выкидышами в анамнезе для сохранения беременности также назначали дидрогестерон. В основной группе пациентки с привычным невынашиванием получали дидрогестерон по 20 мг/сут (n=175), группу плацебо составили 173 участницы, женщины без выкидышей в анамнезе (контрольная группа, n=174) не получали терапии. Лечение назначали с момента установления беременности и продолжали до 20-й недели. Выяснилось, что риск невынашивания был значительно ниже на фоне приема дидрогестерона (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%). Средняя продолжительность беременности была больше в группе дидрогестерона (38±2 нед) по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо (37±2,4 нед).

Суммируя мировой опыт, можно заключить, что дидрогестерон следует рекомендовать в качестве основного препарата для предотвращения невынашивания беременности и снижения риска преждевременных родов.

Женщинам с угрожающим абортотом следует назначать дидрогестерон в дозе 40 мг однократно, после этого по 20 мг (по 10 мг 2 р/сут) или 30 мг непрерывно до 12-й недели беременности. У пациенток с привычным невынашиванием следует начинать терапию дидрогестероном в дозе 30 мг/сут после овуляции в цикле, когда планируется зачатие, и продолжать до 12-й недели после положительного теста на хорионический гонадотропин. Если женщина с привычным невынашиванием в анамнезе обратилась к врачу уже будучи беременной, следует подтвердить сердцебиение плода при помощи УЗИ, назначить дидрогестерон в дозе 40 мг перорально, затем по 30 мг/сут до 37-й недели беременности. Ввиду повышенного риска родового кровотечения, преждевременных родов, замедления внутриутробного роста плода, значительной вероятности перинатальной смерти,

преэклампсии, послеродового атонического кровотечения у этих женщин и потребности в интенсивной терапии новорожденного рекомендуется продолжать терапию дидрогестероном в суточной дозе 30 мг вплоть до 37-й недели беременности.

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур посвятил доклад особенностям использования лекарственных средств (ЛС) у беременных.

— Согласно статистическим данным, более 80% женщин принимают во время беременности ЛС, причем как по назначению врача, так и самостоятельно. Среднее количество используемых за этот период препаратов — 3-8, что, безусловно, может оказать влияние на состояние плода.

Назначая беременной женщине ЛС, необходимо помнить, что его потенциальная польза должна превышать риск для будущей мамы и плода. При этом фармакодинамические эффекты у женщины и плода могут значительно различаться; некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.



Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость коррекции разовой дозы, пути введения и кратности назначения. Так, повышение объема циркулирующей крови, количества воды, жира, ускорение клубочковой фильтрации, увеличение содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. При поступлении ЛС в организм плода и амниотическую жидкость концентрация некоторых веществ в плазме крови беременной снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности и до 2 нед после родов) отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, что обусловлено снижением их количества. Это приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС повышается (к примеру, диазепам — в 3 раза).

На метаболизм ЛС значительно влияют изменение гормонального статуса (повышенный стероидогенез в плаценте), снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет колоссальную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности, а также усиление почечного кровотока и повышение клубочковой фильтрации. В результате изменяется период полувыведения препарата, ускоряется его элиминация. Кроме того, изменяется чувствительность организма беременной к ЛС и значительно возрастает опасность возникновения лекарственной аллергии.

Проницаемость плаценты к 32-35-й неделе беременности возрастает, при этом она может существенно повышаться вследствие стресса, гестоза. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии, а также на поздних сроках беременности плацентарная проницаемость уменьшается, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой — снижает их содержание в оттекающей крови. Обмен ксенобиотиками (в том числе ЛС) между матерью и плодом осуществляется главным образом через плаценту. Помимо этого,



ЛС могут абсорбироваться через кожу плода или пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости. Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их срока воздействия на плод.

С учетом этих особенностей становится понятным, что основным модулируемым фактором, который может минимизировать воздействие ЛС на плод, является путь его введения. Пероральный прием имеет как ряд преимуществ (возможность самостоятельного лечения, его удобство), так и недостатки — возможное раздражение слизистой ЖКТ, медленное развитие и индивидуальная вариабельность эффекта. Парентеральное (включая сублингвальное) введение обладает быстротой терапевтического эффекта, однако недостаточно накапливается в тканях органа-мишени. В акушерской и гинекологической практике оптимальным представляется вагинальное введение ЛС. «Адресная» доставка к органу-мишени исключает прохождение через печень и не создает устойчивой концентрации в плазме крови беременной и плода, что позволяет минимизировать негативные последствия для него.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов выступил с докладом «Молекулярная эндокринология: ключ к эффективной диагностике и терапии гиперпролиферативных состояний в гинекологии».

— Соматические клетки организма делятся путем митоза, в процессе которого выделяют 4 последовательные фазы. Между этими фазами (в интерфазу) происходит подготовка к делению: период G1 — пресинтетический, S — синтетический, G2 — постсинтетический. Весь процесс митоза занимает несколько минут. Под воздействием различных канцерогенных факторов происходит несанкционированное выключение генов-супрессоров или генов, вызывающих апоптоз, а в результате действия эстрогенов — активизация онкогенов. Эстрогены в циркулирующей крови взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки, чем запускают синтетические процессы внутри клетки и подготовку ее к дальнейшей пролиферации. Нестабильность генома приводит к уклонению клеток от дифференцировки, неконтролируемому делению и появлению стволовой линии атипичных клеток.

Гиперпролиферативные заболевания — лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, фиброно-кистозная болезнь — в настоящее время широко распространены. Объективную оценку степени пролиферации можно дать с помощью определения уровня Ki-67 — маркера клеток, перешедших из стадии G1 (пресинтетической) в стадию S (синтетическую) клеточного цикла, что говорит о необратимой пролиферации.

Все попытки медикаментозного лечения гиперпролиферативных процессов направлены на подавление процесса деления измененной клетки. Этой цели можно достичь путем снижения в крови уровня гормонов, индуцирующих митоз, либо посредством блокады ядерных гормональных рецепторов.

Подавления митоза можно достичь при назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые приводят к супрессии гипофизарно-гонадной оси и депривации гормональной функции яичников, изолируют клетку от стимулирующего влияния эстрогенов, вследствие чего она не вступает в цикл деления.

Другой класс лекарственных средств — гестагены. Они позволяют путем блокады рецепторов эстрогенов стимулировать гены дифференцировки клетки с потерей

Таблица. Фенотипические формы СПКЯ

Тип СПКЯ	Олиго-/ановуляция	Гиперандрогения	УЗ-признаки поликистоза яичников
1. Полный (классический) тип	+	+	+
2. Неполный классический тип	+	+	-
3. Овуляторная форма	-	+	+
4. Нормоандрогенные формы	+	-	+

способности к митозу. Дезогестрел — оптимальный гестаген для лечения гиперплазии эндометрия, так как имеет высокое сродство к рецепторам, значительный период полувыведения (30 ч), высокий антипролиферативный индекс. Регулярное применение дезогестрела в течение 3 мес в клинических испытаниях приводило к достоверному уменьшению Ki-67 на 25%, при повышении дозы вдвое — к дозозависимому эффекту и снижению индекса пролиферации на 45%. Эти данные позволяют рекомендовать дезогестрел как гестаген выбора в лечении гиперпролиферативных процессов.

**Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук** осветила аспекты проблемы поликистоза яичников.

— Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — частое эндокринное нарушение у женщин репродуктивного возраста, его распространенность в популяции составляет от 5 до 14%. СПКЯ ассоциирован с рядом нарушений репродуктивной функции — гестационным диабетом, гипертензией у беременных, преэклампсией, преждевременными родами, перинатальными осложнениями. Данное состояние сопряжено с серьезными отдаленными рисками, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, рак эндометрия, депрессия, неалкогольная жировая болезнь печени. Степень кардиометаболического и онкологического риска при различных фенотипах СПКЯ неодинакова, но для получения точных данных необходимы дальнейшие исследования.

Понятие СПКЯ сегодня включает гиперандрогению, хроническую олиго-/ановуляцию, поликистозный фенотип яичников по данным УЗИ. Современная классификация СПКЯ выделяет четыре фенотипические формы (табл.).

Стало очевидно, что поиск общего патогенетического механизма или единого генетического субстрата бесперспективен. Вероятнее всего, при различных фенотипических формах тот или иной патогенетический механизм является ведущим, а остальные — вторичными. На сегодня доказана роль в патогенезе СПКЯ гиперандрогении, висцерального ожирения, нарушения секреции гонадотропинов, гиперинсулинемии. В настоящее время исследуется возможная роль аутоиммунных, пренатальных, воспалительных, экзогенных факторов, дисфункции жировой ткани, полигенного наследования.

Жировая ткань рассматривается сегодня как самостоятельный эндокринный орган, который осуществляет метаболизм эстрогенов, обеспечивает образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов, накапливает стероидные гормоны, повышает уровень циркулирующих андрогенов и эстрогенов, влияет на секрецию инсулина и воспалительный ответ через различные адипокины. Это объясняет тот факт, что дисфункция адипоцитов (даже при отсутствии ожирения) является важным патогенетическим фактором СПКЯ.

В процессе лечения больных с СПКЯ важно решить такие основные задачи:

- донести до пациентки важность модификации образа жизни — соблюдения диеты, дозированной физической активности, регулярных врачебных осмотров;
- предупредить отдаленные последствия (сахарный диабет, гестационный диабет, гиперплазию эндометрия, сердечно-сосудистые заболевания);
- объяснить, что лечение не должно быть сконцентрировано на достижении регулярных менструаций, особенно с помощью оральных контрацептивов; важно решение текущих проблем (гирсутизм, акне, бесплодие, депрессия);
- помочь пациентке в планировании беременности, проведении прегравидарной подготовки.

Женщинам с СПКЯ, планирующим беременность, рекомендуют соблюдение диеты, дозированную физическую нагрузку, индукцию овуляции в естественном цикле. При отсутствии эффекта следует рекомендовать экстракорпоральное оплодотворение. Пациенткам с СПКЯ, не планирующим беременность, рекомендуют те же режимные мероприятия по модификации образа жизни, комбинированные оральные контрацептивы

с антиандрогенным эффектом, препараты-сенситайзеры при установленной инсулинорезистентности.

О методах профилактики ранних репродуктивных потерь доложила **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булаченко**.

— По данным ВОЗ, частота невынашивания на протяжении последних лет составляет 20% от всех желанных беременностей (15% — выкидыши, 5% — преждевременные роды). В Украине этот показатель остается достаточно высоким — 10-35% всех зарегистрированных беременностей. 50% выкидышей приходится на привычное невынашивание, из них 75-80% потерь происходят в I триместре.

Частота самопроизвольных абортов зависит от возраста женщины: в 20-30 лет она составляет 9-17%, в 35-39 — 20%, 40-44 — 40%, в 45 лет — 80%.

10% беременностей прерываются вследствие хромосомных аномалий плода. Количественные или структурные аберрации приводят к порокам развития, не совместимым с жизнью, и беременность прерывается. Иногда беременность может сохраняться при таких генетических аномалиях, как синдром Дауна, дефекты крупных артерий, пороки сердца, дефекты нервной трубки и др. Дефекты зарашения нервной трубки встречаются у 5-60 новорожденных на 10 тыс. и возникают в первые 28 дней после зачатия, часто еще до того момента, как женщина узнает о своей беременности. Среди факторов, приводящих к данной аномалии, не последнюю роль играет дефицит фолатов. Последний ведет к накоплению гомоцистеина в клетках и плазме, что оказывает выраженное токсическое и атерогенное действие, сопровождается тромбозами. В результате развиваются плацентарная дисфункция, преждевременная отслойка плаценты, невынашивание беременности и преждевременные роды, преэклампсия.



Фолиевая кислота не накапливается в организме, и ее запасы необходимо пополнять ежедневно. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуются прием синтетической фолиевой кислоты в дозе 400 мг/сут и диета, богатая фолатами. В зависимости от репродуктивных планов пациентки ей рекомендуют препараты фолиевой кислоты или комбинированные оральные контрацептивы, содержащие фолиевую кислоту.

Среди эндокринных причин невынашивания — первичная и вторичная (на фоне гиперпролактинемии, гиперандрогении, гипотиреоза, гиповитаминоза) недостаточность лютеиновой фазы. Все гормональные нарушения, ведущие к остановке развития беременности и выкидышу, так или иначе связаны с дефицитом прогестерона. Прогестерон играет ключевую роль в подготовке эндометрия к имплантации, децидуализации, подавлении матричных металлопротеиназ. Под действием прогестерона происходят стимуляция пролиферации лимфоцитов на границе плодного яйца и материнских тканей, продукции простагландина E2; подавление клеточной цитотоксичности (повышение уровня IL-2), активности Т-киллеров; регуляция адекватного маточно-плацентарного кровотока, индукция синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора.

Коррекция препаратами прогестерона в I триместре показана при беременности на фоне недостаточности лютеиновой фазы, при индуцированной беременности, у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и с угрозой невынашивания, при недостаточности плацентации, нарушении маточно-плацентарного кровотока. С этой целью применяется дидрогестерон, способствующий подавлению аутоиммунных реакций, нормализации маточно-плацентарного кровотока.

**Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская** посвятила выступление инновационным подходам к репродуктивному здоровью.

— Несмотря на несомненные успехи акушерства и гинекологии, а также на тенденции к глобализации здравоохранения посредством интернет-общения, следует признать, что многие проблемы репродуктивной медицины в мире далеки от решения. Одним из приоритетных для Украины вопросов остается сокращение материнской смертности. Ее радикальное снижение в мире с 500 до 350 тыс. случаев в год стало возможным благодаря изменению взглядов на роль онкоотерапии гестаза и снижению числа абортов.

В структуре причин материнской смерти по-прежнему лидируют акушерские кровотечения. В экономически развитых странах стабильно преобладают тромбозы, эмболии и экстрагенитальные заболевания. На этом фоне «проблему внутри проблемы» представляет собой материнская смертность вследствие эктопической беременности. Среди причин такого феномена невыполнение золотого стандарта диагностики — определения в крови β-субъединицы хорионического гонадотропина и ультразвуковой верификации внематочной беременности начиная с 18-го дня задержки менструации.

Практически успехами по сокращению перинатальной смертности мы обязаны неонатологам, обеспечившим снижение ранней неонатальной смертности. Благодаря появлению сурфактанта, ультразвуковых ингаляторов, концепции «тепловой цепочки» и охранительного режима удалось снизить перинатальную смертность. Что же касается ante- и интранатальной смертности, то этот показатель уменьшается гораздо медленнее, чем ожидалось.

Не теряет актуальности проблема гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса (как послеабортного, так и послеродового). В январе 2012 г. участники Национального проекта Института здоровья США «Микробиом человека» опубликовали результаты первой попытки «переписи» микроорганизмов здорового человека. Было насчитано около 10 тыс. видов метаболически активных микроорганизмов, которые определяют устойчивость макроорганизма к влиянию патогенов.

По данным ВОЗ, 75% противомикробных препаратов в мире назначают нерационально, что наносит урон жизнедеятельности естественного человеческого микробиома. Нельзя считать завершенным лечение гинекологической патологии, если нормоценоз влагалища не восстановлен.

Несмотря на присуждение Нобелевской премии за открытие роли вируса папилломы человека в генезе рака шейки матки, проблема онкопрофилактики сохраняется. С одной стороны, активно разрабатываются методы скрининга, эффективной вакцинации, с другой — исследуются маркеры предраковых состояний, роль и место кольпоскопии и жидкостной цитологии, а также их последовательность.

Нерешенной проблемой остается аборт. Одна из ее наиболее острых граней — переход к медикаментозным методам прерывания беременности. Несомненным шагом вперед является приказ МЗ Украины от 31.12.2010 г. № 1177 «Медична допомога під час небажаної вагітності», в котором изложены методики медикаментозного аборта при помощи 1 таблетки мифепристона, что поставило его в ранг технологии прерывания беременности, конкурентоспособной по отношению к хирургическому аборту.

**Ведущий кардиолог Областного медицинского центра сердечно-сосудистых заболеваний (г. Запорожье) Леся Георгиевна Пумпинец** остановилась на проблеме сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузе.

— Сердечно-сосудистая патология является основной причиной заболеваемости и смерти женщин в постменопаузе, при этом течение кардиоваскулярных заболеваний более тяжелое в сравнении с таковым в мужской популяции. Так, у женщин стенокардия может возникать на фоне интактных коронарных артерий.

Продолжение на стр. 50.

## Актуальные вопросы репродуктивной медицины

Продолжение. Начало на стр. 48.

На протяжении года после перенесенного инфаркта миокарда погибает 38% женщин и 25% мужчин, при этом повторный инфаркт миокарда развивается в 2 раза чаще у женщин (35 vs 18%). После перенесенного аортокоронарного шунтирования риск смерти у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Распространенность значимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии — курения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии — среди женщин в Украине достаточно высока.

Ввиду снижения уровня эстрогена в менопаузе возникают нарушения метаболизма: происходит перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, могут развиваться инсулинорезистентность, проатерогенные дислипидемии, повышение тромбогенности крови, артериального давления. Средний прирост массы тела через 3 года от начала менопаузы составляет 2,3 кг, а через 8 лет — 5,5 кг. Это связано со снижением энергозатрат на 4-5% каждые 10 лет в возрасте после 48 лет, а также с повышением уровня нейрпептида Y (усиление чувства голода), инсулина и лептина (повышение аппетита). Дефицит эстрогенов в сочетании с абдоминальным ожирением приводит к активации симпатоадреналовой системы и появлению артериальной гипертензии.

Согласно Фрамингемскому исследованию наличие 3 и более факторов риска обуславливает повышение риска сердечно-сосудистых событий у мужчин в 2,4 раза, у женщин в 5,9 раз. Следует подчеркнуть, что ранняя менопауза (до 40-45 лет), спонтанная или ятрогенная, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых событий, остеопороза, аффективных расстройств, деменции.

Мировой опыт свидетельствует, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) улучшает показатели липидного обмена (повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности, снижает уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина). Однако прогестины могут нивелировать положительные эффекты эстрогена и увеличить общий сердечно-сосудистый риск. С учетом этого следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным прогестинам, таким как дидрогестерон.

Независимо от расы, возраста и степени ожирения ЗГТ ассоциируется со снижением уровня гликемии, инсулина и индекса инсулинорезистентности. Регулярный прием гормональных средств в исследованиях приводил к достоверному снижению крупных сердечно-сосудистых событий на 44%, фатальных сердечно-сосудистых событий на 39%, инсультов на 3%. При этом положительные эффекты отмечались у менопаузальных женщин младше 60 лет, а также у участниц, у которых длительность менопаузы не превышала 10 лет. У этой категории пациенток регулярная ЗГТ позволяет достичь снижения сердечно-сосудистого риска на 37%.

**Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова** остановилась на роли щитовидной железы (ЩЖ) в регуляции репродуктивной функции у женщин.

— Заболевания ЩЖ у женщин встречаются в 4-5 раз чаще, чем у мужчин. Наиболее распространенной патологией ЩЖ является субклинический гипотиреоз, однако единой тактики по ведению таких пациентов к настоящему времени не выработано. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. опубликованы данные о том, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ), превышающий 2,5 мМЕ/л у взрослых, может служить предиктором развития гипотиреоза.

Нарушение функции ЩЖ приводит не только к дисгормональной патологии репродуктивной сферы, но и к изменению ее цитоархитектоники. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на процессы пролиферации в репродуктивных органах. В условиях гипотиреоза изменяется метаболизм эстрогенов в печени: 16 $\alpha$ -гидроксистерон стимулирует пролиферацию и повреждение ДНК всех эстрогензависимых тканей. Избыток этого гормона обуславливает запуск эстрогензависимой пролиферации.

Гормоны ЩЖ контролируют процессы имплантации и раннее развитие плода. Субклинический гипотиреоз ассоциируется с бесплодием, акушерскими и неонатальными осложнениями. Главной особенностью заболевания ЩЖ является их скрытое течение, что подчеркивает необходимость скрининга функции ЩЖ у беременных и женщин, планирующих беременность.

Взаимосвязь гинекологической патологии и дисфункции ЩЖ сегодня не подлежит сомнению. Субклинический

гипотиреоз (ТТГ >4,1 мМЕ/л) выявлен у 9,3% женщин без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом и у 43,9% пациенток с гиперпластическим синдромом; манифестный гипотиреоз (ТТГ >10 мМЕ/л, снижение уровня тироксина) наблюдается у 7,3% женщин с гиперпластическим синдромом. При этом у 33,3% пациенток с гиперпластическим синдромом дисфункция ЩЖ выявлена впервые (на предыдущих визитах к врачам разных профилей патологии обнаружено не было).

Коррекцию гипотиреоза ЗГТ проводят у пациенток любого возраста с уровнем ТТГ >10 мМЕ/л. При уровне ТТГ >7,0 мМЕ/л у женщин младше 70 лет возможна терапия тироксином при наличии клинических симптомов гипотиреоза. При уровне ТТГ 5-10 мМЕ/л рекомендуется повторное обследование через 3-6 мес. Стойкое повышение ТТГ, или стабильно сохраняющийся уровень ТТГ в диапазоне 5-10 мМЕ/л, или прежде значение ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного тироксина требует терапии препаратами тироксина (начиная с минимальной дозы 12,5 мкг/сут). Целевое значение ТТГ при проведении заместительной терапии тироксином первичного гипотиреоза составляет 0,5-1,5 мМЕ/л.

Пациенткам с гинекологическими заболеваниями на фоне дисфункции ЩЖ может быть рекомендована фитоселективная терапия, которая оказывает гормонкорригирующий эффект (антиэстрогенный, прогестерон-нормализующий); противовоспалительное, противоотечное, антипролиферативное действие на эндометрий; способствует активизации функции ЩЖ.

Вопросам диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) посвятил доклад **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Беларусь), доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Занько.**

— Диагноз ФПН является одним из неоднозначных вопросов в практике акушера-гинеколога. С одной стороны, практические врачи нередко злоупотребляют и безосновательно его устанавливают, что влечет за собой значительные экономические потери на дополнительное обследование и лечение пациенток, которые в этом не нуждаются. 100% женщин в РФ в период беременности получают лекарственную терапию. В I триместре беременности женщина принимает в среднем 4,2 препарата. За последние 6 лет для лечения ФПН предложено огромное количество новых ЛС, треть из них — фармакодинамически конкурирующие препараты. Такая колоссальная медикаментозная нагрузка на организм беременной на фоне гипердиагностики ФПН ассоциируется с полипрагмазией и значительными экономическими потерями.

С другой стороны, недиагностированная ФПН приводит к задержке внутриутробного развития плода, что имеет крайне негативные медико-социальные последствия и влияет на здоровье нации в целом. Недавние исследования показали, что риск развития сахарного диабета в 18 раз выше у детей, родившихся с гипотрофией, по сравнению с теми, кто имел массу при рождении более 4 кг. Заболеваемость и смертность среди недоношенных младенцев ниже, нежели среди доношенных детей с гипотрофией. По нашим данным, готовность к школе среди детей, родившихся недоношенными, выше, чем у их сверстников, родившихся с гипотрофией. Опираясь на эти данные, задержку внутриутробного развития сегодня следует рассматривать не только как низкую массу тела, но как и полиорганную недостаточность.

Эффективной тактикой может быть только предупредительная. Процессы плацентации завершаются на 18-й неделе, тогда же закрывается терапевтическое окно для врача. Основным классом веществ для сохранения физиологической беременности являются препараты прогестерона (для вагинального введения). Этот путь введения имеет преимущество перед пероральным, так как прогестерон более эффективно накапливается в ткани эндометрия, а его системное влияние незначительно. Вагинальные формы прогестерона соответствуют концепции «одна беременность — один прогестерон», поскольку разрешены к применению на протяжении всего срока беременности. Смена препаратов прогестерона крайне нежелательна, потому что на выработку рецептора для альтернативной молекулы прогестерона необходимо 2 нед, в течение которых женщина и плод останутся без лекарственной защиты. Назначая препарат прогестерона в I триместре беременности, следует отдавать предпочтение тем средствам, которые разрешены



к применению во II и III триместрах, имеют оптимальный профиль безопасности и оказывают минимальное воздействие на плод.

**Академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников** остановился на характере влияния гиперандрогенных состояний на репродуктивную функцию женщины.

— Андрогены в женском организме представляют собой субстрат для синтеза эстрогенов (тестостерон превращается в эстрадиол, андростендион — в эстрон), выполняют функцию стимуляции либидо; оказывают анаболическое действие на кости, мышцы, суставы, волосяные фолликулы, сальные железы; стимулируют эритропоэз.

Различают истинную гиперандрогению (ГА; надпочечниковую, яичниковую) и другие формы — периферическую ГА (рецепторную, метаболическую), ятрогенную, вторичную, транспортную. Вторичные ГА сопровождаются гиперпролактинемией, акромегалией, болезнью Иценко-Кушинга, гипоталамо-гипофизарные синдромы с гонадотропной дисфункцией и др. Гиперандрогенные состояния ассоциированы с повышенным риском патологического течения беременности — нарушением имплантации и плацентации, невынашиванием, преждевременными родами, гестозами, повышенной материнской смертностью.

В последнее время появляется все больше данных о функциональном тератогенезе как последствии ГА. Функциональные нарушения являются результатом патологического программирования индивидуального развития по типу эпигеномного импринтинга, они возникают на фоне отсутствия анатомических аномалий развития, обнаруживаются в постнатальном периоде (чаще после периода полового созревания) и имеют длительный или пожизненный характер.

Половая дифференциация мозга происходит во II триместре беременности. Дефицит андрогенов в этом периоде приводит к феминизации поведения и нейроэндокринной системы у мужского потомства. Избыток андрогенов ведет к маскулинизации поведения и нейроэндокринной системы женского потомства. Повышенный уровень андрогенов в крови матери и плода — одна из вероятных причин нарушения половой дифференциации мозга у плода женского пола. Отдаленные последствия проявляются в нарушении менструального цикла, расстройствах полового поведения, развитии СПКЯ. Среди причин, ведущих к повышению уровня андрогенов, следует выделить неадекватное назначение беременным ЛС с сопутствующей андрогенной активностью (синтетических прогестинов), усиление секреции андрогенов надпочечниками при стрессе, овариальную ГА при СПКЯ.

При назначении ЛС во время беременности необходимо обязательно соотносить пользу и риск нежелательных последствий, отдавать предпочтение препаратам с оптимальным профилем безопасности. Важно различать естественный прогестерон, вырабатываемый в организме, и синтетические аналоги. Прогестерон, получаемый из холестерина дикого мексиканского ямса или сои, — точная молекулярная копия естественного прогестерона. В отличие от синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты, которые продлевают его фармакологические эффекты, блокируют утеротоническое действие окситоцина, конкурируют с тестостероном за рецепторы, ослабляя тем самым его действие, взаимодействуют с рецепторами ГАМК.

Подготовила **Мария Маковецкая**