Любі читачі, ми продовжуємо знайомити вас з виступами, що прозвучали під час роботи щорічного міжнародного симпозіуму Української Асоціації Репродуктивної Медицини «Теорія та практика репродукції людини», що відбувся у травні цього року у Львові.

Помилки репродуктологічних практик — принципові та не дуже. Погляд інтерніста



В. І. Медведь,

член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Коли готуєш доповідь для якогось наукового заходу, звісно, намагаєшся врахувати теми та авторів доповідей, які передують твоєму виступу. Орієнтуєшся на оприлюднений порядок денний, але ж зміст виступів колег, тим більше атмосферу конференції чи симпозіуму напевно передбачити не можеш. Так само цього разу я не міг наперед знати, що стільки уваги буде приділено психологічним аспектам проблем репродуктологічної практики. Але для початку свого виступу підготував узагальнений аналіз варіантів нашого ставлення до того, що роблять колеги, і їхньої реакції на наше ставлення. Отже існують чотири варіанти такого ставлення:

- **порада** — «Гадаю, це було добре, але варто дещо покращити» (таку оцінку власних дій з боку колег мало хто любить);
- **критика** — «Думаю, що це було погано, таку практику слід змінити» (не любить ніхто);
- **похвала** — «Вважаю, це було добре, можна робити так і надалі» (обожнюють усі);
- **навіювання** — «Це, звісно, погано, але й так піде» (чути не дуже приємно, але влаштовує багатьох).

Тема моєї сьогоднішньої доповіді пов'язана з найнеприємнішим другим варіантом — критикою, тож я відверто ризикую зустріти нерозуміння зали і викликати вашу нелюбов. Але сумління і небайдужість вимагають це зробити, тому що, незважаючи на попередній негативний досвід, продовжую наївно сподіватися змінити щось на краще.

Перша частина доповіді буде виключно авторською — наведену далі систематизацію помилок я пропоную вперше, спеціально розробив її для цієї доповіді, а далі наведу абсолютно реальні клінічні ілюстрації, взяті з практики нашого відділення.

Отже, **помилки репродуктологічних практик** з точки зору інтерніста можна поділити на:

- принципові (потенційно визначальні), які здатні призвести навіть до абсолютно несприятливих материнських чи перинатальних наслідків вагітності, що настала після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), тобто перекреслити сам сенс виконання цих процедур;
- менш небезпечні (суттєві), які ймовірно можуть обтяжити перебіг вагітності, сприяти виникненню певних ускладнень і вплинути на здоров'я майбутньої дитини.

Принципові потенційно визначальні помилки включають:

- виконання програм ДРТ за наявності нормативних протипоказань до їх застосування, тобто у випадках, коли вагітність жінці протипоказана;
- перенос двох ембріонів жінкам з тяжкою екстрагенітальною патологією, що є неприпустимим і, у разі настання багатоплодової вагітності, піддає ризику успішне її завершення;
- нехтування деякими нормативно закріпленими профілактичними заходами.

Менш принципових **інших суттєвих помилок** досить багато, серед них виділимо такі:

- надмірне, невиправдане гормональне навантаження у ранні терміни вагітності;
- застосування одного й того самого (за діючою речовиною) гормонального засобу, використовуючи два-три шляхи введення;
- призначення заборонених медикаментів (категорія X) або небезпечних препаратів (категорія D) під час вагітності;
- застосування ацетилсаліцилової кислоти за вигаданими, ненормативними показаннями;
- призначення ацетилсаліцилової кислоти раніше рекомендованого терміну;
- призначення антикоагулянтів без медичних показань, у невідповід-

них дозах, з неправильною кратністю і тривалістю;
- застосування без показань цервікального серкляжу або акушерського песарію.

А тепер розглянемо кілька яскравих **клінічних прикладів.**

Нехтування протипоказаннями до вагітності

Пацієнтка Г., 29 років, інвалід III групи, первинне неплідддя, дворога матка, завагітніла після лікування методами ДРТ. Діагноз: вагітність I, 8 тижнів, двійня, саморедукція одного ембріона, загрозливий аборт, синдром гіперстимуляції яєчників (!)

Із цим діагнозом жінка звернулася до нас за направленням репродуктологів. Проте, для нашого відділення основний діагноз був таким: системний червоний вовчак, хронічний перебіг, активність I ступеня, з ураженням нирок, шкіри та її придатків, ретикулоендотеліальної системи дрібних судин; вторинний антифосфоліпідний синдром, гормонозалежність. Такого діагнозу цілком вистачило б на одну жінку, але на додачу до нього вагітна ще мала цукровий діабет 2 типу (гадаю, що насправді то був вторинний стероїдний діабет через великі дози глюкокортикоїдів, які жінка отримувала в минулому в зв'язку з основним захворюванням). Також у хворої хронічний гепатит С і полікістоз нирок — дуже тяжке спадкове захворювання.

Чинна нормативна база містить відомий перелік хвороб, за яких вагітність і пологи загрожують життю матері (Наказ МОЗ України №1030 від 29.11.2013). До цього переліку захворювань належить системний червоний вовчак (шифр Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду — М32) з тяжким ураженням і функціональною недостатністю органів і систем, а тому такі пацієнтки підлягають постійній пожиттєвій контрацепції.

Чим завершився цей випадок? У жінки розвинулась рання прееклампсія. В 32 тижні було здійснено кесарів розтин. Під час операції виникли ускладнення, через що була виконана гістеректомія.

Що маємо у підсумку? Народження недоношеної дитини і відсутність репродуктивного органу у молодої жінки віком 29 років. Не можна визнати таке завершення вагітності цілком сприятливим. Дуже сподіваюсь, що ця дитина залишилась живою, хоча відбиток недоношеності вона пронесе через усе своє життя.

Це була ілюстрація застосування ДРТ в разі, коли це не дозволено регламентуючими документами. А далі хотів навести приклад неприпустимості вагітності двійнею у жінки з тяжкою екстрагенітальною патологією. Я підготував дуже яскравий випадок із нашої клінічної практики, втім життя щодня пропонує нові сюжети. Вже після того, як я завершив роботу над цією презентацією, до мене звернулася жінка після лікування в одній відомій київській клініці репродукції людини. Їй було небагато і немало — 50 років. Звісно, що жінка в такому віці вже не може завагітніти природним шляхом, тож їй виконали запліднення *in vitro*. Проте варто знати, що в минулому жінка вже вагітніла! Її акушерський анамнез зводиться до двох самовільних викиднів в малому терміні і однієї втрати вагітності в 17 тижнів. Репродуктологи перенесли три ембріони (наскільки мені відомо, це заборонено), настала вагітність двійнею у жінки, яка мала в минулому пізню втрату вагітності. І на що тепер варто очікувати?! Мені до сліз було шкода цю пацієнтку, тому що перспективу виношування такої вагітності оцінюю, як вкрай низьку, якщо не нульову. Адже виходу нема: накласти цервікальний шов не можна, цим зробимо ще гірше, бо це вагітність двійнею. Напевно, що нічого не можна вдіяти… Репродуктологи радіють, що завдяки їхній майстерності вагітність настала у 50-тирічної жінки. Але ж кінцева мета — не настання вагітності, а народження здорової дитини! Наразі вагітність прогресує. Я не знаю як вона закінчиться, але, повторюся, шанси на благополучне завершення вагітності в даному випадку мінімальні, і винні в цьому репродуктологи…

Перенос двох ембріонів за тяжкої екстрагенітальної патології

Пацієнтка А., 30 років, первинне неплідддя. Вагітність I, 12–13 тижнів, що настала в результаті застосування програм ДРТ, біхоріальна біамніотична двійня. Синдром портальної гіпертензії, допечінкова форма, стан після спленектомії, накладання мезентерико-кавального анастомозу, варикозне розширення вен стравоходу і шлунка, стан після багаторазового склерозування і прошивання вен у зв'язку з рецидивуючими кровотечами. Постхолецистектомічний синдром. Вторинний тромбоцитоз. Анемія середньої тяжкості. Синдром гіперстимуляції яєчників, тяжка форма (!)

Вагітність завершилася передчасними пологами у терміні 29 тижнів. Одна дівчинка, що при народженні мала масу тіла 1100 г, зріст 32 см, 3–3 бали за шкалою Апгар, померла на 2 добу. Інша дівчинка (маса тіла 1000 г, зріст 32 см, 3–3 бали за шкалою Апгар) протягом двох місяців перебувала у відділенні реанімації новонароджених, величезними зусиллями неонатологів-інтенсивістів була переведена на другий етап виходжування з масою 1780 г. Але! Але дитина померла за кілька тижнів після виписки з ІПАГ.

Що в підсумку? Дітей немає; величезні марні зусилля багатьох лікарів (в тому числі й акушерів-гінекологів і терапевтів нашого відділення і неонатологів-реаніматологів) впродовж тривалого часу; тяжкі страждання самої жінки. А якби в неї була одноплідна вагітність, все було б зовсім інакше.

Нехтування нормативно затвердженими рекомендаціями

Пацієнтка С., 35 років, інвалід дитинства, I група. Діагноз: I вагітність, 16 тижнів, монохоріальна двійня. *Spina bifida,* вроджена спинномозкова кила (оперована на 17 добу життя), стійке порушення функції тазових органів (нетримання сечі), нижній в'ялий парапарез; стійкі залишкові явища хронічного остеомієліту обох п'яткових кісток, IV і V плюсневих кісток лівої стопи, трофічні виразки

обох стоп; хронічна інфекція сечових шляхів. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня; ожиріння I ступеня (індекс маси тіла 32,4).

Жінці перенесли один ембріон, але настала вагітність монохоріальною двійнею. У терміні 20 тижнів стався викидень. В обох плодів виявили *spina bifida* (!), тобто ту саму ваду, на яку страждає хвора.

У підсумку — відсутність дитини і набутий негативний досвід. А в чому ж лікарська помилка? За наявності у жінки типової фолат-залежної вади, вона в період ембріогенезу отримувала стандартну профілактичну дозу фолієвої кислоти 400 мкг! Як кажуть, коментарі зайві.

Під час наступної вагітності після ембріотрансферу жінці було призначено 4000 мкг фолієвої кислоти, що відповідає усім рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) і МОЗ України для жінок з фолат-залежними вадами. В результаті, жінка таки народила дитину!

Ці клінічні випадки є яскравою демонстрацією визначальних помилок, а тепер розглянемо менш суттєві і драматичні.

Надмірне гормональне навантаження в ранні терміни вагітності

Пацієнтка К., 36 років, вторинна неплідність нез'ясованого генезу. Вагітність IV, 8–9 тижнів після запліднення *in vitro* в нативному циклі (функціонує власне жовте тіло). Первинна артеріальна гіпертензія, II стадія, 2 ступінь; ожиріння II ступеня за центральним, тобто чоловічим типом; неалкогольний стеатогепатит.

Репродуктологами була призначена наступна гормональна терапія: прогестерон мікронізований вагінально 600 мг, дидрогестерон всередину 30 мг, прогестерон 2,5 % — 2 мл внутрішньом'язово, естрадіол гель 2 мл на шкіру та естрадіолу валерат всередину 2 мг.

Повірте, на жаль, така практика надзвичайно розповсюджена! Тож, я вас нічим не здивував! Але такі призначення, на мою думку, лікаря-інтерніста, недопустимі! Занадто часто бачив синдром DILI (медикаментозно-індуковане ушкодження печінки) в аналогічних випадках.

Необґрунтоване призначення гормональних препаратів

Пацієнтка Б., 41 рік, первинна неплідність нез'ясованого генезу. Вагітність I, 10–11 тижнів, запліднення *in vitro* з донацією ооцитів, кріоцикл. Первинна артеріальна гіпертензія, I стадія, 2 ступінь; латентний гіпотиреоз (встановлений на підставі концентрації тиреотропного гормону 3,7 мкМО/мл на етапі підготовки до ембріотрансферу).

Жінці було призначено левотироксин 25 мкг/добу. Даруйте, але 3,7 мкМО/мл — це цілковита норма! Інша справа, що це не влаштовує репродуктологів, вони хочуть, аби було до 2,5 мкМО/мл на етапі підготовки до вагітності та в першому триместрі. Так от, доводжу до вашого відома цілком офіційно, що цільові рівні тиреотропного гормону у вагітних у I триместрі — < 2,5, у II — < 3,0, у III — < 3,5 мкМО/мл — стосуються жінок із будь-якою патологією щитовидної залози, наприклад, автоімунним тиреоїдитом, йододефіцитною патологією, післяопераційним гіпотиреозом тощо. А для жінок з інтактною щитовидною залозою абсолютно прийнятним і нормальним є рівень < 4,0 мкМО/мл упродовж усієї вагітності, і їм не треба призначати замісну гормональну терапію левотироксином! Повторюся, вищенаведені цільові рівні, які різняться по триместрах, стосуються тільки жінок зі скомпрометованою щитовидною залозою. Не треба призначати зайвого.

Застосування одночасно двох-трьох гормональних препаратів однієї фармакотерапевтичної групи

Візьмем для прикладу найпопулярнішу серед репродуктологів групу прогестерону та його похідних. Фармацевтична індустрія пропонує такі варіанти:

- прогестерон мікронізовиний (м'які капсули, таблетки, вагінальний гель);
- прогестерон в ампулах (олійний розчин і розчин в етилолеаті);
- 17-гідроксипрогестерон капроат (ампули — олійний розчин і розчин в етилолеаті);
- дидрогестерон (таблетки).

Це все представники однієї фармакотерапевтичної групи, усі засоби мають аналогічну дію, що реалізується через одні й ті самі рецептори. Лікарі-репродуктологи призначають кілька препаратів одночасно. З чим це пов'язано, які міжнародні або національні настанови це рекомендують?

Я наводжу три відомі авторитетні гайдлайни — NICE, ESHRE і Queensland, які рекомендують жінкам з вагінальною кровотечею в першому триместрі з ≥ 1 викидня в анамнезі призначати тільки вагінальний прогестерон, або інший варіант — призначати вагінальний прогестерон жінкам з ≥ 1 викидня нез'ясованої етіології в анамнезі при появі вагінальної кровотечі в наступній вагітності. Причому бажано користуватись брендовим препаратом Утрожестан. Це єдиний вагінальний мікронізований прогестерон, застосування якого доведено підвищує показник живонародження у жінок з подвійним фактором ризику. Про це щойно докладно розповідав у своїй доповіді професор Пол П'єтт. (Виклад доповіді надруковано у попередньому числі «Жіночого лікаря»).

Рекомендована схема призначення вагінального прогестерону передбачає застосування по 400 мг вранці і ввечері, тобто 800 мг на добу до 16 повних тижнів вагітності. Сьогодні не існує доказів ефективності інших форм прогестерону та інших доз.

Скажу кілька слів про виявлені довгострокові ризики для здоров'я у потомства в разі застосування 17-гідроксипрогестерону капроату. Всі знають, що він значущо підвищує частоту гестаційного діабету, за даними спеціальних контрольованих рандомізованих досліджень. Це вже не новина. Я ж наведу дані з іншої, зовсім нової публікації, яка показала, що в разі застосування під час вагітності 17-гідроксипрогестерону капроату, що є синтетичним похідним

прогестерону, вдвічі збільшується ризик усіх форм раку в дорослого потомства [Murphy C. C. et al., 2022]. В Україні 12,5 % розчин на олійній основі 17-гідроксипрогестерону капроату дотепер рекомендований не тільки при первинній та вторинній аменореї, а й для лікування невиношування.

Лише застосування вагінального прогестерону пов'язане зі зменшенням респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, неонатального сепсису, некротизуючого ентероколіту та потрапляння до відділення інтенсивної терапії новонароджених порівняно з контрольною групою [Care A. et al., 2022].

Призначення ацетилсаліцилової кислоти за вигаданими, ненормативними показаннями. Що варто пам'ятати?

- Нині єдиним загальновизнаним показанням до призначення ацетилсаліцилової кислоти в акушерстві є профілактика прееклампсії у жінок групи ризику.
- Ефективність низьких доз аспірину у попередженні затримки росту плода, викиднів, передчасних пологів, інших плацента-асоційованих ускладнень на сьогодні не доведено.
- Допоміжні репродуктивні технології визнано чинником помірного ризику прееклампсії. Якщо у вагітної це єдиний чинник ризику, то призначення ацетилсаліцилової кислоти недоцільне. За наявності одного чи більше додаткового фактору ацетилсаліцилова кислота має бути призначена в дозі 100 чи 150 мг/добу від 12 тижня.

Призначення ацетилсаліцилової кислоти раніше рекомендованого терміну — це дуже розповсюджене явище в репродуктологічний практиці. В усіх без виключення міжнародних і національних настановах старт аспіринопрофілактики прееклампсії у жінок групи ризику рекомендований в терміні від 12 до 16 тижнів, пізніше це вже позбавлено сенсу. Більш раннє призначення не рекомендують через відсутність переконливих доказів безпеки для ембріона та плода. В репродуктологічний практиці надзвичайно масовим, якщо не стовідсотковим явищем є призначення ацетилсаліцилової кислоти на прегравідарному етапі з безперервним продовженням в ембріональному і ранньому фетальному періодах вагітності. На мої багаторазові запитання «Навіщо?» переконливої відповіді з посиланням на нормативні документи жодного разу не отримав.

Призначення антикоагулянтів без медичних показань — це надзвичайно розповсюджене і настільки ж небезпечне явище! Якщо би мені запропонували знайти адекватне визначення того, що відбувається, сказав би: «Джина випустили з пляшки». А як його загнати назад, не уявляю. Це настільки болюче для мене питання, настільки часто з цього приводу я писав і виступав, що зараз просто використаю чергову зустріч з лікарською авдиторією, аби знову донести кілька тез.

Теза перша. Тромбофілія — поняття не лабораторне, а клінічне. Міжнародне товариство з тромбозів і гемостазу (ISTH) до тромбофілій відносить:

- схильність до тромбозів з раннім віковим початком;
- наявність обтяженого сімейного тромботичного анамнезу;
- наявність як мінімум однієї лабораторної ознаки тромбофілії в поєднанні із тромбозом, що вже відбувся в минулому, або з репродуктивною втратою.

Отже, репродуктивна втрата може бути ознакою тромбофілії в поєднанні з лабораторним показником, але це неможливо за першої вагітності, тому що у цьому випадку анамнезу репродуктивної втрати ще не існує.

Теза друга. Зміни в лабораторних аналізах, якими б вони не були, не є показанням до призначення антикоагулянтів. Лікувати аналізи не можна! Лікувати можна тільки діагноз, і цей діагноз або стан лікується згідно з міжнародними чи національними нормативними документами!

Теза третя. Не можна проводити корекцію дози антикоагулянту на підставі лабораторних показників, на які даний антикоагулянт не впливає. Втім — це надзвичайно розповсюджене явище, з яким дуже складно, але необхідно боротися!

Теза четверта, остання сьогодні. За наявності клінічних проявів значущими вродженими тромбофіліями визнані лише мутації II фактора, V фактора Лейден, істотні дефіцити природних антикоагулянтів, а саме антитромбіну 3 (< 60 % активності), протеїну С (< 60 %), протеїну S (< 35 %). Все решта, зокрема мутації факторів VII, VIII, XIII, PAI-1, інтегринів α і β — це мутації, які досить розповсюджені в популяції і суттєво не збільшують тромботичного ризику. В таких випадках нічого не потрібно призначати.

Призначення антикоагулянтів у невідповідних дозах, з неправильною кратністю і тривалістю. Що варто пам'ятати?

- Доза низькомолекулярного гепарину (НМГ) при первинному профілактичному призначенні визначається відповідно до маси тіла жінки до настання вагітності або у I триместрі.
- Починаючи з певної добової дози, її слід поділяти на дві ін'єкції.
- Зазвичай профілактичне введення НМГ продовжується аж до пологів та ще певний час після них, тож тривалість визначається терміном початку. Початок визначається ступенем ризику тромботичних ускладнень у даної хворої. Таких ступенів три: високий, помірний та низький.

НМГ з терапевтичною метою в репродуктологічній практиці не застосовується, тому сьогодні ми цей аспект не обговорюємо.

Підсумовуючи все сказане, зроблю **коротке резюме.**

Те, що роблять репродуктологи, є настільки важливим для життя і долі жінки, що найменші помилки в репродуктологічній практиці неприпустимі!

На завершення хотів би процитувати американську письменницю, інтелектуалку Кетлін Норріс: «Хоча життя безперервно дорожчає, попит на нього не падає!»