

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

### Авторы номера

Назаренко Т. А.  
Балахонцева О. С.  
Базина М. И.  
Сыромятникова С. А.  
Мурашко А. В.  
Мурашко А. А.  
Башмакова Н. В.  
Мазуров Д. О.  
Потиевская В. И.  
Попов А. А.  
Унанян А. Л.  
Аракелов С. Э.  
Ли Е. С.  
Каппушева Л. М.  
Артымук Н. В.  
Тачкова О. А.  
Ледина А. В.  
Кравченко Е. Н.  
Цыганкова О. Ю.  
и другие

### Александр Анатольевич Попов

Интервью с профессором, руководителем отделения эндоскопической хирургии Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии читайте на с. 27–28

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 11 (112), 2015  
ГИНЕКОЛОГИЯ



Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Гинекология  
№ 11 (112), 2015 год  
Тема выпуска: Экспериментальная  
и клиническая репродуктология

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология

ХАМОШИНА М. Б.,  
д. м. н., профессор, Российский университет  
дружбы народов

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология

АНДРЕЕВА Е. Н.,  
д. м. н., ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

АНЦИФЕРОВ М. Б.,  
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Эндокринологический  
диспансер Департамента здравоохранения  
города Москвы»

ДЕДОВ И. И.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
Институт клинической эндокринологии  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

ПЕТУНИНА Н. А.,  
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый  
Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.,  
д. м. н., профессор, ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В. И. Кулакова»  
Минздрава России

РАДЗИНСКИЙ В. Е.,  
д. м. н., профессор, Российский университет  
дружбы народов

САВЕЛЬЕВА Г. М.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ГБОУ ВПО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

СЕРОВ В. Н.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии имени академика  
В. И. Кулакова» Минздрава России

СУТУРИНА Л. В.,  
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции человека»

ФАТКУЛЛИН И. Ф.,  
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Казанский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России

ШЕСТАКОВА М. В.,  
д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН,  
Институт диабета ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ



### Хамошина Марина Борисовна

Профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии медицинского факультета  
Медицинского института Российского университета  
дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор

Дорогие читатели!

Основная тема этого номера — экспериментальная и клиническая репродуктология. При мысли об этом разделе современной медицины и его фантастических возможностях на ум приходит слово «волшебство». Врачей традиционно (и вполне заслуженно!) называют «волшебниками в белых халатах», но репродуктологи — это особая каста, люди, способные победить природу и обстоятельства во благо своих пациенток, которым они дарят счастье материнства, и во имя процветания общества в целом, которому они дают будущих налогоплательщиков.

В настоящее время практически ни одна конференция, ни один конгресс акушеров-гинекологов, а в последние годы и эндокринологов, не обходятся без секции или симпозиума, посвященных вопросам бесплодного брака, вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Не станут исключением и традиционные встречи профессионалов на VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 5–8 сентября в Сочи, XVI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» 22–25 сентября в Москве, XIV межрегиональной научно-практической конференции «ВСЕ о здоровье женщины» 16–17 октября в Кисловодске, на IV конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» 19–21 ноября в Москве и многих других мероприятиях.

В 2016 году исполняется 30 лет первым детям, родившимся в нашей стране благодаря ЭКО, 25 лет — Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), 20 лет — Регистру ВРТ. Мы очень рады и горды тем, что среди наших авторов — профессор Валерий Мстиславович Здановский, стоявший у истоков ЭКО и клинической репродуктологии в СССР и России, а также его соратники и единомышленники, активные члены РАРЧ.

На страницах данного номера мы продолжаем обсуждение проблем, актуальных для гинекологии и эндокринологии всего мира. Среди них репродуктивно значимые гинекологические заболевания, синдром аденомиоза/эндометриоза, вопросы ведения периода прекоцепции, женское бесплодие, достижения реконструктивной и пластической хирургии. Эти и многие другие проблемы входят в сферу научных интересов доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения эндоскопической хирургии и члена ученого совета Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Александра Анатольевича Попова, хирурга, который не только творит чудеса, возвращая здоровье своим пациенткам, но и ведет большую образовательную работу, передавая свои знания и навыки новым волшебникам. Правда ли, что «наша хирургия ни в чем не уступает, а во многом даже опережает зарубежную»? Вы узнаете ответ из интервью с Александром Анатольевичем.

Мне остается лишь поблагодарить всех авторов и сотрудников редакции, причастных к магии печатного слова, оставившей свой след на страницах, которые вы листаете сейчас. Пусть она подарит вам новые знания, переосмысление уже известного и поможет еще раз ощутить радость сопричастности к волшебной профессии врача. Читайте нас с удовольствием!

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гинекология  
№ 11 (112), 2015 год  
Тема выпуска: Экспериментальная  
и клиническая репродуктология

Включен в Перечень российских  
рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых  
степеней доктора и кандидата наук

<b>Директор журнала</b>	Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru
<b>Научные редакторы</b>	Костин И. Н., д. м. н., доцент Куликов А. В., д. м. н. Назаренко Т. А., д. м. н., профессор Сохова З. М., к. м. н.
<b>Руководитель проекта</b>	Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru
<b>Ответственный редактор</b>	Гагальчик О. П.
<b>Редакция</b>	doctor.ru@rusmg.ru
<b>Медицинский директор</b>	Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru
<b>Реклама</b>	reklama@rusmg.ru
<b>Отдел развития</b>	Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru
<b>Офис-менеджер</b>	reception@rusmg.ru
<b>Макет и цветокоррекция</b>	Белецева Е. А., design@rusmg.ru
<b>Фото</b>	на первой обложке, с. 27, 45 и 46 из личных архивов, на третьей обложке и с. 1 из архива «Доктор.Ру»
<b>Адрес редакции</b>	107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52. Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

Учредитель Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».  
Периодичность: 16 номеров в год.  
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке  
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.  
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.

Электронная версия:  
<http://medicina-journal.ru>

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

№ 11 (112), 2015 ГОД  
ГИНЕКОЛОГИЯ

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

- 5–7 **Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Клиническая лекция.**  
Назаренко Т. А., Балахонцева О. С., Здановский В. М., Хамошина М. Б.
- 8–12 **Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае.**  
Базина М. И., Сыромятникова С. А., Емельянова Е. Ю., Савалова Н. С.
- 12–16 **Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.**  
Мурашко А. В., Мурашко А. А.
- 17–21 **Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения.**  
Башмакова Н. В., Мазуров Д. О., Чермянинова О. В., Кожекина Ю. Н.
- 22–26 **Мониторинг воздуха при проведении ингаляционной анестезии в отделении экстракорпорального оплодотворения.**  
Потиевская В. И., Попов А. А., Ушаков И. Л.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 27–28 Профессор А. А. Попов: «С гордостью могу сказать, что наша хирургия ни в чем не отстает, а во многом даже опережает зарубежную»

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 29–32 **Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения.**  
Унанян А. Л., Аракелов С. Э., Гуриев Т. Д.
- 32–38 **Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса.**  
Ли Е. С., Каппушева Л. М., Кареева К. Ю.
- 39–44 **Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза.**  
Артымук Н. В., Тачкова О. А., Данилова Л. Н.

## СИМПОЗИУМ

- 45 **Возможности фитотерапии в современной гинекологии.**  
Ледина А. В.

## РАЗГОВОР НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

- 46–49 **Фолаты и беременность: современный взгляд на проблему.**  
Кравченко Е. Н., Цыганкова О. Ю.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## 50–52 НОВОСТИ

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL REPRODUCTIVE MEDICINE

- 5–7 **Clinical Lecture: Using Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Within Assisted-Reproductive Technologies.**  
T. A. Nazarenko, O. S. Balakhontseva, V. M. Zdanovsky, M. B. Khamoshina
- 8–12 **Tubal Infertility: Effectiveness of Assisted-Reproductive Technologies in Women Living in Krasnoyarsk Region.**  
M. I. Bazina, S. A. Syromyatnikova, E. Yu. Emelianova, N. S. Savalova
- 12–16 **Use of Anticoagulation Therapy in Assisted-Reproductive Technologies.**  
A. V. Murashko, A. A. Murashko
- 17–21 **Efficacy and Safety of Follitropin Preparations in In-Vitro-Fertilization Cycles.**  
N. V. Bashmakova, D. O. Mazurov, O. V. Tchernyaninova, Yu. N. Kozhekina
- 22–26 **Air Monitoring During Inhalation Anesthesia in In-Vitro-Fertilization Unit.**  
V. I. Potievskaya, A. A. Popov, I. L. Ushakov

## INTERVIEW

- 27–28 Prof. A. A. Popov: "I'm proud to say that Russian surgeons are in no way lag behind their foreign colleagues, and in many cases they are ahead of them"

## GYNECOLOGY

- 29–32 **Complicated Relationship Between Adenomyosis and Combined Hormonal Contraception.**  
A. L. Unanyan, S. E. Arakelov, T. D. Guriyev
- 32–38 **Polymorphisms in Collagen Type III Gene and Estrogen Receptor Alpha Gene: Impact on Outcomes of Surgical Correction of Genital Prolapse.**  
E. S. Li, L. M. Kappusheva, K. Yu. Karaeva
- 39–44 **Medication Control of Endometriosis: Current Options.**  
N. V. Artymuk, O. A. Tachkova, L. N. Danilova

## SYMPOSIUM

- 45 **Phytotherapy Options in Today's Gynecology.**  
A. V. Ledina

## AN IMPORTANT SUBJECT TO DISCUSS

- 46–49 **Folates and Pregnancy: Current Insights.**  
E. N. Kravchenko, O. Yu. Tsygankova

## LIST OF ABBREVIATIONS

## NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gynecology  
No. 11 (112), 2015  
Issue Topic: Experimental and Clinical  
Reproductive Medicine

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru, Gynecology  
M. B. KHAMOSHINA

**Editorial Board**  
Doctor.Ru, Gynecology  
E. N. ANDREEVA  
M. B. ANTSIFEROV  
I. I. DEDOV  
G. A. MEL'NICHENKO  
N. A. PETUNINA  
V. N. PRILEPSKAYA  
V. E. RADZINSKIY  
G. M. SAVELIEVA  
V. N. SEROV  
L. V. SUTURINA  
I. F. FATKULLIN  
M. V. SHESTAKOVA

**Journal Director**  
E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

**Science Editors**  
I. N. Kostin  
A. V. Kulikov  
T. A. Nazarenko  
Z. M. Sokhova

**Project Manager**  
O. V. Elisova, projekt@rusmg.ru

**Editorial Board:**  
doctor.ru@rusmg.ru

**Medical Director**  
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

**Development Team**  
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

**Photos:** front cover, pages 27, 45 and 46 come from the authors' personal archive, inside back cover and page 1 come from Doctor.Ru archive

**Journal Central Office**  
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration  
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency  
Frequency: 16 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

Our site:  
<http://medicina-journal.ru>



# Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Клиническая лекция

Т. А. Назаренко<sup>1, 2, 3</sup>, О. С. Балахонцева<sup>2</sup>, В. М. Здановский<sup>4</sup>, М. Б. Хамошина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

<sup>2</sup> Центр лечения бесплодия «ЭКО», г. Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>4</sup> Медицинский центр «Лера», г. Москва

**Цель клинической лекции:** показать, что длинные протоколы стимуляции яичников с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) могут равноценно использоваться в клинической практике.

**Основные положения.** Обсуждаются вопросы применения аналогов ГнРГ при стимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Представлены механизмы действия аГнРГ и антГнРГ, рассмотрены достоинства и недостатки протоколов стимуляции с аГнРГ и антГнРГ.

**Заключение.** Выбор протокола стимуляции яичников должен базироваться на клинико-anamnestических характеристиках пациенток и состоянии их овариального резерва, а также на знании химической структуры и механизма действия того или иного препарата. Аналоги ГнРГ — аГнРГ и антГнРГ — не являются взаимозаменяемыми, каждый из них в программах ЭКО следует назначать по показаниям, исходя из цели провести стимуляцию яичников максимально эффективно и безопасно для пациентки.

**Ключевые слова:** гонадотропин-рилизинг-гормон, протокол стимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение.

## Clinical Lecture: Using Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Within Assisted-Reproductive Technologies

T. A. Nazarenko<sup>1, 2, 3</sup>, O. S. Balakhontseva<sup>2</sup>, V. M. Zdanovsky<sup>4</sup>, M. B. Khamoshina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

<sup>2</sup> IFV Center for Infertility Treatment, Moscow

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Lera Medical Center, Moscow

**Purpose of the Clinical Lecture:** To prove that long gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and the gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) ovarian-stimulation protocols can be equally effective in clinical practice.

**Key Points:** The authors discuss the uses of GnRH analogues for ovarian stimulation in in-vitro-fertilization (IVF) programs. They also show how GnRH-a and GnRH-ant work, and describe the advantages and disadvantages of stimulation programs that use GnRH-a and GnRH-ant.

**Conclusion:** The choice of an ovarian-stimulation protocol should be made, based on the patient's clinical and medical-history data, their ovarian reserve, the preparation's chemical structure and its mechanism of action. Overall, GnRH analogues — GnRH-a and GnRH-ant — cannot be used interchangeably. In IVF programs, each preparation should be prescribed as clinically indicated with the aim of stimulating the ovaries as effectively and safely as possible.

**Keywords:** gonadotropin-releasing hormone, ovarian-stimulation protocol, in-vitro fertilization.

Использование аналогов ГнРГ в программах ВРТ настолько хорошо исследовано, что, казалось бы, поводов для еще одной публикации не существует. Действительно, многочисленные метаанализы, проведенные в течение последних 15 лет, показали принципиально аналогичную эффективность длинных протоколов стимуляции яичников с агонистами ГнРГ (аГнРГ) и протоколов с антагонистами ГнРГ (антГнРГ). Те и другие имеют свои слабые и сильные стороны.

**Цель клинической лекции:** показать, что оба протокола стимуляции, с аГнРГ (длинный протокол) и с антГнРГ, могут равноценно использоваться в клинической практике.

Длинные протоколы предполагают более продолжительное лечение, что создает определенный дискомфорт для пациенток; при проведении десенсилизации могут персистировать фолликулярные кисты, редукция которых еще более затягивает лечение; для стимуляции подчас требуется введение больших доз гонадотропинов, на фоне десенсилизации может наступить беременность, нельзя поменять триггер овуляции при угрозе синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Но при назначении длинного протокола стимуляция яичников более предсказуема и управляема, врач чувствует себя увереннее и не боится неправильного

**Балахонцева Ольга Сергеевна** — к. м. н., врач ООО «Центр лечения бесплодия "ЭКО"». 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Здановский Валерий Мстиславович** — д. м. н., профессор, генеральный директор ООО «Медицинский центр "Лера"». 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: zdan@list.ru

**Назаренко Татьяна Алексеевна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; главный научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИИАГ; заместитель генерального директора по научно-лечебной работе ООО «Центр лечения бесплодия "ЭКО"», д. м. н., профессор. 115191, г. Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2. E-mail: t.nazarenko@mail.ru

**Хамошина Марина Борисовна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tba999@mail.ru

выбора дня пункции, нет опасности «паразитарных пиков» лютеинизирующего гормона (ЛГ), пул растущих фолликулов более равномерный, есть возможность «подтянуть мелкие фолликулы» и получить больше качественных ооцитов.

Из представленного сравнения вытекают преимущества и недостатки протоколов с анТГнРГ. При них меньше нагрузка на пациентку, лечение менее длительное, меньше дозы вводимых гонадотропинов при равных параметрах овариального резерва, возможна замена триггера овуляции при угрозе СГЯ. Протоколы с анТГнРГ небезосновательно рассматривают как «дружественные» пациентке. Но иногда пул растущих фолликулов неравномерен и приходится ориентироваться на два или три доминантных фолликула, остальные могут значительно отставать; необходимо тщательно выбирать день введения триггера овуляции, не исключены «паразитарные пики» ЛГ. Нередко при равных исходных условиях удается получить меньшее количество зрелых клеток. Тем не менее частота наступления беременности при использовании длинных протоколов с аГнРГ и протоколов с анТГнРГ, по данным крупных анализов, не различается [4].

Мы сознательно не касаемся патогенетических основ формирования СГЯ, групп риска, классификаций и т. д.: эти данные широко представлены в литературе. Вместе с тем именно повышенный риск СГЯ зачастую является главным аргументом при выборе протоколов с анТГнРГ. Но действительно ли риск развития СГЯ статистически значимо ниже при использовании протоколов с анТГнРГ? Обратимся к результатам исследований, в которых сравнивали частоту СГЯ в длинных протоколах с аГнРГ и протоколах с анТГнРГ [8].

Анализ имеющихся источников показывает, что статистически значимой разницы в частоте развития СГЯ при использовании двух протоколов стимуляции не обнаружено. Следовательно, дело отнюдь не в протоколе, а в правильном его использовании, которое подразумевает адекватность отбора пациенток и вводимых доз гонадотропинов. Естественно, что молодым женщинам, имеющим мультифолликулярные яичники, не следует назначать длинные протоколы — это удлинит и удорожает лечение, не повышает, а зачастую снижает его эффективность и просто лишено смысла. Но если в протоколах с анТГнРГ в тех же клинических ситуациях назначать большие дозы гонадотропинов (свыше 150 МЕ), то риск гиперстимуляции яичников так же высок, как и в протоколах с аГнРГ.

Следовательно, как в длинных протоколах, так и в протоколах с анТГнРГ возникновение СГЯ менее вероятно при использовании умеренной стимуляции. Скорее всего, основная причина развития СГЯ не в выборе аналога ГнРГ и протокола, а в интенсивности стимуляции гонадотропинами и дозах вводимых препаратов у женщин, априори имеющих риск гиперстимуляции яичников.

Распространенным является мнение о том, что пациенткам с миомой матки или эндометриозом лучше назначать длинные протоколы стимуляции яичников в программах ЭКО. Очевидно, что оно базируется на терапевтических эффектах аГнРГ при купировании клинических симптомов, характерных для указанных заболеваний. Действительно, длительное (на протяжении 3–6 месяцев) использование аГнРГ приводит к аменорее, на фоне которой уменьшаются миоматозные узлы, исчезают боли, повышается уровень гемоглобина в случае исходной анемии, улучшается общее состояние [2].

Вместе с тем является ли это принципиальным моментом в классических длинных протоколах с аГнРГ? Ставим ли мы в этих случаях задачу лечения гинекологического заболева-

ния? Скорее всего, нет. В клинической практике существует тактика, когда аГнРГ назначают в течение 2–3 месяцев и затем на фоне аменореи начинают стимулировать яичники. Она применяется нечасто и используется при тяжелых формах перитонеального эндометриоза или аденомиоза с целью лечения заболевания и последующего достижения беременности. Однако в таких ситуациях существует опасность «бедного» ответа яичников на фоне выраженной десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы, поэтому необходима предварительная оценка состояния овариального резерва и перспектив стимуляции.

В других ситуациях, при наличии перитонеального эндометриоза в анамнезе, оперированных или имеющих эндометриодных кист или миом матки, аденомиоза I–II степени, протокол стимуляции следует выбирать, исходя из общепринятых норм, ориентируясь на возраст женщины и состояние овариального резерва. Вряд ли оправданны жесткие позиции по обязательному в этих случаях назначению длинных протоколов с аГнРГ.

Еще одним спорным моментом является стимуляция яичников у женщин с прогнозируемым «бедным» или субоптимальным ответом. Довольно распространено мнение, что в таких ситуациях лучше использовать протоколы с анТГнРГ, так как предварительная десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы может способствовать выраженному подавлению функции яичников и отсутствию реакции на введение гонадотропинов [5, 6]. Возможно, это мнение оправданно в случаях резкого снижения овариального резерва, когда получить более 1–2 фолликулов не представляется возможным. Но в подобных ситуациях никакой протокол стимуляции, в том числе и с анТГнРГ, не способен обеспечить лучший ответ [7].

Если же мы рассматриваем женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников, когда не рассчитываем получить более 4–5 ооцитов, то у них длинные протоколы могут обладать преимуществом.

Чтобы пояснить данное положение, стоит напомнить физиологию менструального цикла женщины и механизм действия аГнРГ. Известно, что формирование пула фолликулов, которые вступят в активную фазу фолликулогенеза в следующем цикле, происходит в середине лютеиновой фазы цикла предыдущего. Этот пул закладывается под влиянием так называемых повторных пиков гонадотропинов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ [1]. Предполагается, что величина и качество заложенного пула фолликулов определяют в последующем успешность или неуспешность стимуляции яичников. В свою очередь, аГнРГ, назначенные в середине лютеиновой фазы предыдущего цикла, могут помочь сформировать полноценный пул фолликулов благодаря строению и механизму действия этих препаратов.

Надо отметить, что аГнРГ — группа синтетических соединений, сходных по строению с эндогенным ГнРГ и имеющих в определенных положениях (как правило, в положениях 6 и 10) замещенные аминокислотные остатки. Биологическая активность аГнРГ превышает активность естественного гормона в 50–100 раз, а продолжительность их действия зависит от метода введения и естественных растворителей.

Действие аГнРГ складывается из двух фаз: в начале введения препарата по принципу прямой регуляции в аденогипофизе значительно усиливается секреция гонадотропинов (ФСГ — в 2 раза, ЛГ — в 4 раза). Высокие их уровни стимулируют яичники, что может способствовать формированию полноценного пула фолликулов. В то же время нельзя исключить

образование в них фолликулярных кист, значительное повышение уровня  $E_2$ ; нередко появляются кровяные выделения из половых путей. Этот период называется фазой активации, которая длится около 12–14 дней.

При продолжающемся действии препарата прекращается функциональная активность связанных с аГнРГ рецепторов на поверхности клеток аденогипофиза, т. е. рецепторы теряют способность отвечать на секреторные сигналы. Вследствие падения уровней гонадотропинов в крови наблюдается блокада функциональной активности яичников, сопровождающаяся резким снижением концентрации  $E_2$  в крови, — фаза десенситизации. Для определения этого состояния используют различные термины: «парадоксальный ингибирующий эффект ГнРГ», «обратимая лекарственная гипофизэктомия», «гипогонадотропный гипогонадизм», «медикаментозная кастрация» и др. [3]. После окончания действия препарата функциональная активность репродуктивной системы восстанавливается, но скорость этого восстановления различна и зависит от ряда факторов: количества рецепторов, индивидуальной чувствительности, исходного состояния репродуктивной системы, возраста женщины.

В основном в клинической практике используют производные трипторелина по 0,1 мг подкожно ежедневно. У пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников без ущерба для исхода лечения можно применять половинную дозу — 0,05 мг.

В контексте изложенного назначение аГнРГ в длинном протоколе стимуляции яичников у женщин с риском субоптимального ответа является показанной процедурой, так как мы пытаемся, с одной стороны, сформировать более полноценный пул фолликулов, с другой — стимулировать их равномерный рост. При использовании антГнРГ в этих ситуациях пул фолликулов уже сформирован под влиянием собственного ФСГ и мы стимулируем лишь то, что уже заложено в яичниках, причем фолликулы могут иметь разную чувствительность к вводимым гонадотропинам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barbieri R. L. *The endocrinology of the menstrual cycle // Methods Mol. Biol.* 2014. N 1154. P. 145–169.
2. Eftekhar M., Mohammadian F., Yousefnejad F., Khani P. *Microdose GnRH Agonist Flare-Up versus Ultrashort GnRH Agonist Combined with Fixed GnRH Antagonist in Poor Responders of Assisted Reproductive Techniques Cycles // Int. J. Fertil. Steril.* 2013. Vol. 6. N 4. P. 266–271.
3. Elzahr M. A., Moawad A., Madkour W. A., Ali M. et al. *Does medical debulking with gonadotrophin-releasing hormone agonist facilitate vaginal hysterectomy with a moderate enlarged uterus? A randomized control study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 169. N 2. P. 326–330.
4. Rabin D., McNeil L. W. *Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone infusion in normal females // J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol. 51. N 4. P. 873–876.
5. Ren Y., Yang S., Yang R., Li R. et al. *Comparison of gonadotropin releasing hormone agonist long protocol and gonadotropin releasing*


Резюмируя изложенное выше, позволим себе дать несколько советов и рекомендаций.

1. Планируя тот или иной протокол стимуляции яичников в программах ЭКО, следует иметь в виду клинические характеристики пациентки, результаты предыдущих программ, если таковые были, состояние овариального резерва.
2. У женщин с мультифолликулярными яичниками не следует применять длинные протоколы стимуляции.
3. Пациенткам молодого возраста с хорошими показателями овариального резерва целесообразно назначать стимуляцию с антГнРГ.
4. Если у женщины молодого возраста с хорошими показателями овариального резерва в предыдущей попытке с антГнРГ было получено мало ооцитов и/или эмбриологические показатели оказались неудовлетворительными, следует изменить протокол стимуляции на длинный с аГнРГ.
5. Женщинам с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников рекомендуется назначение протокола с аГнРГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение перечня лекарственных средств, используемых при реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий, приводит к необходимости выбирать наиболее эффективные и безопасные протоколы стимуляции яичников. Выбор врача должен базироваться на знании химической структуры и механизма действия того или иного препарата и на информации об особенностях функционального состояния репродуктивной системы пациентки. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не являются взаимозаменяемыми препаратами, каждый из них в программах экстракорпорального оплодотворения следует назначать по показаниям, чтобы провести стимуляцию яичников максимально эффективно и безопасно для пациентки.

*hormone antagonist protocol in infertile women // Beijing Da Xue Xue Bao.* 2013. Vol. 45. N 6. P. 877–881.

6. Revelli A., Chiadò A., Dalmaso P., Stabile V. et al. *"Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial // J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Vol. 31. N 7. P. 809–815.
7. Song Y., Li Z., Wu X., Wang X. et al. *Effectiveness of the antagonist/letrozole protocol for treating poor responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 5. P. 330–334.
8. Xavier P., Gamboa C., Calejo L., Silva J. et al. *A randomised study of GnRH antagonist (cetrotrelix) versus agonist (buserepine) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy // Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 120. N 2. P. 185–189. 

Библиографическая ссылка:

Назаренко Т. А., Балахонцева О. С., Здановский В. М., Хамошина М. Б. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий. Клиническая лекция // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 5–7.

# Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае

М. И. Базина<sup>1, 2</sup>, С. А. Сыромятникова<sup>2</sup>, Е. Ю. Емельянова<sup>2</sup>, Н. С. Савалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца», г. Красноярск

**Цель исследования:** изучить эффективность лечения трубного бесплодия (ТБ) с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 343 женщины с ТБ в возрасте 24–45 лет, которые были включены в Территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае: 1-ю группу составили 228 пациенток оптимального репродуктивного возраста (24–34 лет); 2-ю группу — 115 женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). Выполнен клинико-анамнестический анализ их данных, определена длительность бесплодия, изучены результаты гистологического исследования эндометрия, оценено состояние овариального резерва. Всем пациенткам проведена программа ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) с индукцией суперовуляции. Эффективность программ ЭКО определяли по проценту наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов.

Во всех группах использовали три протокола индукции суперовуляции: длинный и короткий протоколы с применением агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) трипторелина и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) фоллитропина альфа, а также короткий протокол с применением рФСГ фоллитропина альфа и антагониста ГнРГ цетрореликса.

**Результаты.** Эффективность программ ВРТ оказалась высокой у пациенток оптимального репродуктивного возраста с ТБ при длительности бесплодия 5 лет и менее (73,9% от числа эмбриопереносов). У пациенток с ТБ в позднем репродуктивном возрасте эффективность программ ВРТ была почти в 3 раза ниже (25,9%), что обуславливалось снижением овариального резерва, неудачами ранее проведенного лечения и длительностью бесплодия.

**Заключение.** Использование длинного протокола с агонистами ГнРГ нецелесообразно для пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом (показатель антимюллерова гормона (АМГ) менее 2 нг/мл), так как при данном протоколе у 66,7% женщин (6 из 9, у которых его использовали) было отмечено торможение роста ооцитов, а у 33,3% (3 из 9) наблюдали тонкий эндометрий, при котором ПЭ в цикле приходится отменять.

Среди пациенток оптимального репродуктивного возраста с нормальным овариальным резервом (показатель АМГ более 2 нг/мл) при использовании длинного протокола с агонистами ГнРГ у 28,0% (7 из 25) сегментирование цикла ВРТ было обусловлено синдромом гиперстимулированных яичников и остановкой развития эмбрионов.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона, трубное бесплодие.

## Tubal Infertility: Effectiveness of Assisted-Reproductive Technologies in Women Living in Krasnoyarsk Region

M. I. Bazina<sup>1, 2</sup>, S. A. Syromyatnikova<sup>2</sup>, E. Yu. Emelianova<sup>2</sup>, N. S. Savalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Three Hearts Medical Center for Gynecological Endocrinology and Reproduction, Krasnoyarsk

**Study Objective:** To evaluate the effectiveness of using assisted-reproductive technologies (ART) — in-vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) — to treat tubal infertility (TI) in women participating in the Krasnoyarsk Region's Territorial Program of State Guarantees of Free Medical Care for Russian Federation Citizens.

**Study Design:** This was a prospective, cohort study.

**Materials and Methods:** The study included 343 women suffering from TI, aged 24–45, who were participating in the Krasnoyarsk Region's Territorial Program of State Guarantees of Free Medical Care for Russian Federation Citizens. Group I included 228 patients of active reproductive age (24–34) and Group II was composed of 115 patients of older reproductive age (35–45). The authors analyzed patients' clinical and medical-history data, determined the duration of infertility, studied the results of endometrial histology, and assessed their ovarian reserve. All patients underwent an IVF procedure, embryo transfer (ET), and ovarian hyperstimulation. The effectiveness of IVF programs was measured by the pregnancy rate per embryo transfer.

The following 3 protocols of ovarian hyperstimulation were used in both groups: long and short protocols using the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin, and the recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) follitropin alfa; and a short protocol using follitropin alfa (rFSH) and Cetrorelix, a GnRH antagonist.

**Study Results:** In patients of active reproductive age who had suffered from TI for ≤ 5 years, the effectiveness of ART was high (73,9% per embryo transfer). In patients with TI who were of older reproductive age, the effectiveness of ART programs was almost 3 times lower (25,9%). This was explained by reduced ovarian reserve, failure of previous treatments, and the duration of infertility.

**Базина Марина Ивановна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: sonya189@mail.ru (Окончание на с. 9.)



**Conclusion:** The long protocol with GnRH agonists is inappropriate for patients of older reproductive age, who have reduced ovarian reserve (antimüllerian hormone [AMH] levels < 2 ng/mL), as its use was associated with a decrease in oocyte growth in 66,7% of women (6 out of 9). Another 33,3% of patients (3 out of 9), who had undergone treatment using this protocol, had a thin endometrium, which precluded ET in the cycle.

In 28,0% of patients (7 out of 25) of active reproductive age, who had normal ovarian reserve (AMH levels > 2 ng/mL), the long protocol with GnRH agonists was associated with segmentation of ART cycles. This was explained by ovarian hyperstimulation syndrome and a cessation of embryo development.

**Keywords:** assisted-reproductive technologies, in-vitro fertilization, embryo transfer, tubal infertility.

**М**ногочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность бесплодия в браке, которая в России достигает 17,5%, при этом в 40–60% случаев оно обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины. В структуре женского бесплодия первое место занимает бесплодие трубного происхождения (код МКБ-10 — N97.1). Частота трубного бесплодия (ТБ) очень вариабельна: от 35% до 68% [1, 2, 10, 12].

Лечение данной формы бесплодия — непростая задача. Многоэтапная терапия, включающая коррекцию патологических изменений органов малого таза во время оперативной лапароскопии и гистероскопии, должна сопровождаться ранними и отсроченными восстановительными мероприятиями, планированием фертильных циклов при восстановлении проходимости маточных труб, что растягивается на годы. И только при отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения и сохраняющейся непроходимости маточных труб рекомендуется применять методы ВРТ [2, 5, 6]. В подобной ситуации существует риск ятрогенных нарушений репродуктивной функции, в том числе снижения овариального резерва [1, 7].

Российской ассоциацией репродукции человека определено, что диагностические мероприятия для выявления ТБ не должны длиться более 3–6 месяцев. На остальные этапы лечения отводится не более 6 месяцев, и далее пациенткам следует проводить ЭКО и перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки [2, 4, 5, 14]. Результативность программ ВРТ лучше, когда эмбрионы высокого качества переносятся в высокоресептивный некомпрометированный эндометрий [3, 8, 9, 13, 18].

Анализ отчетов министерства здравоохранения Красноярского края за период 2009–2014 гг. позволил выявить тенденцию к уменьшению численности женского населения в регионе, в том числе количества женщин репродуктивного возраста. Остается высокой гинекологическая заболеваемость у женщин различных возрастных групп, что создает неблагоприятный популяционный фон для реализации репродуктивной функции. За 5 лет уровень гинекологической заболеваемости на 100 тыс. женского населения существенно возрос: показатель ВЗОМТ — на 6%, заболеваемость эндометриозом — на 7%, расстройствами менструальной функции — на 10%; на этом фоне частота встречаемости бесплодия увеличилась на 89% [11].

Учитывая значительный рост распространенности женского бесплодия, в качестве одного из резервов сохранения уровня рождаемости в Красноярском крае было определено увеличение объемов медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ВРТ. С 2013 г. оно осуществляется в рам-

ках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае в двух негосударственных медицинских учреждениях г. Красноярска. В 2013 г. проводилось лечение только ТБ, в 2014 г. показания к ВРТ были расширены за счет включения ановуляторного (эндокринного) бесплодия.

Для успешной терапии женского бесплодия утверждены региональные регламентирующие нормативно-правовые документы. Созданы эффективные модели оказания медицинских услуг с использованием современных методов диагностики и лечения бесплодия на основе данных доказательной медицины [15–17, 19].

**Цель исследования:** изучить эффективность лечения ТБ с применением ВРТ по программе ЭКО/ИКСИ в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2013–2014 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Института последиplomного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (зав. кафедрой — д. м. н., профессор А. Т. Егорова), Медицинского центра гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца» (директор — С. А. Сыромятникова). В исследовании приняли участие 343 пациентки с ТБ в возрасте 24–45 лет, которые получили квоту на проведение лечения методом ЭКО/ИКСИ по заключению территориальной комиссии по отбору пациентов.

Критериями включения в исследование стали возраст от 24 до 45 лет, ТБ, ИМТ 18–35 кг/м<sup>2</sup>; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не выше 12 МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) — не ниже 1 нг/мл; нормальные показатели эякулята.

Критериями исключения явились психические и тяжелые соматические заболевания, препятствующие вынашиванию беременности, рождению и воспитанию ребенка; гинекологические заболевания (сактосальпинкс, миома матки, эндометриоз, гиперпластические заболевания эндометрия), снижающие вероятность наступления беременности при использовании ВРТ.

Были сформированы две группы исследования: в 1-ю группу вошли 228 пациенток оптимального репродуктивного возраста (24–34 лет), во 2-ю группу — 115 женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет).

**Емельянова Елена Юрьевна** — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

**Савалова Наталья Сергеевна** — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

**Сыромятникова Светлана Анатольевна** — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, директор ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 8.)

У всех участниц было получено информированное согласие на лечение ТБ методом ЭКО и ПЭ.

У каждой пациентки проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных, определена длительность бесплодия, оценены результаты гистологического исследования эндометрия. Состояние овариального резерва оценивали по уровням АМГ и ФСГ в сыворотке крови на 2–5-й день менструального цикла. Исследование выполняли радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Immunotech (Чехия) согласно приложенным к ним инструкциям. При показателях АМГ 1–2 нг/мл овариальный резерв считали низким, > 2–10 нг/мл — нормальным, > 10 нг/мл — высоким.

Пациенткам проведена программа ЭКО и ПЭ с индукцией суперовуляции и культивированием эмбрионов до стадии бластоцисты. При развитии синдрома гиперстимулированных яичников (СГЯ) и тонком эндометрии цикл ЭКО сегментировали и осуществляли криоконсервирование эмбрионов. В зависимости от овариального резерва у пациенток использовали один из трех протоколов индукции овуляции:

- длинный протокол с применением агониста ГнРГ трипторелина и рекомбинантного ФСГ (рФСГ) фоллитропина альфа;
- короткий протокол с применением агониста ГнРГ трипторелина и рФСГ фоллитропина альфа;
- короткий протокол с применением рФСГ фоллитропина альфа и антагониста ГнРГ цетрореликса.

Эффективность программ ЭКО определяли по проценту наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов [9, 15–17, 19].

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 31,1 ± 0,7 года, 2-й группы — 37,2 ± 0,4 года (p < 0,05). Длительность ТБ у 148 (64,9%) женщин 1-й группы была в пределах 1–3 лет, у 80 (35,1%) — 4–6 лет; средняя длительность бесплодия во всей группе составила 5,1 ± 0,2 года.

Во 2-й группе бесплодие длилось в течение 1–3 лет у 19 (16,5%) пациенток (p<sub>1,2</sub> < 0,05), 4–6 лет — у 43 (37,4%) (p<sub>1,2</sub> > 0,05), 7–9 лет — у 53 (46,1%) (p<sub>1,2</sub> < 0,001). Средняя длительность бесплодия к моменту исследования во 2-й группе достигла 7,5 ± 0,4 года (p<sub>1,2</sub> < 0,05).

В 1-й группе доля вторичного бесплодия составила 68,0%, первичного — 32,0% (p < 0,05), во 2-й группе — 73,9% и 26,1% соответственно (p < 0,05).

В 1-й группе длительность бесплодия 5 лет и менее наблюдалась у 155 (68,0%) пациенток, более 5 лет — у 73 (32,0%); во 2-й группе — у 62 (53,9%) и 53 (46,1%) пациенток соответственно. В 1-й группе в возрасте 24 лет были 7 (3,1%) женщин, у 1 (14,3%) из них в анамнезе отмечены 2 неудачные попытки ВРТ; 64 (28,1%) участницы находились в возрастном интервале 25–29 лет, подавляющее большинство пациенток — 157 (68,8%) — в возрасте 30–34 лет (p < 0,05). Во 2-й группе 105 (91,3%) женщин были в возрасте 35–39 лет и 10 (8,7%) — 40–45 лет (p < 0,05). При этом у пациенток обеих групп имели место указания на неудачные попытки ЭКО в анамнезе, число которых было выше в позднем репродуктивном возрасте (рис.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 5.5. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков с распределением, близким к нормальному (по критерию Колмогорова — Смирнова), применяли t-критерий Стьюдента, для ненормально распределенных величин — критерий U Манна — Уитни. Различия считали достоверными при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе гистологической оценки эндометрия хронический эндометрит (ХЭ) был верифицирован у каждой второй пациентки — 114 (50,0%) женщин — 1-й группы и у 69 (60,0%) участниц 2-й группы (p < 0,05). По условию проведения Территориальной программы ВРТ у всех женщин с ХЭ были выполнены мероприятия по прегравидарному оздоровлению, которые включали антибактериальную терапию при выявлении значимого инфекта, гормональную коррекцию при тонком эндометрии и физиотерапию при фибротических изменениях эндометрия.

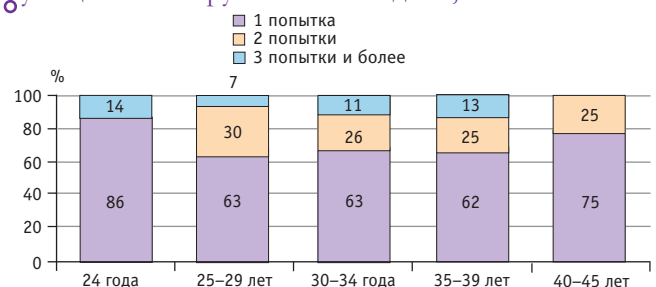
Оценку овариального резерва и выбор протокола индукции суперовуляции осуществляли, исходя из содержания ФСГ и АМГ. Статистически значимых различий между пациентками 1-й и 2-й групп по уровню ФСГ получено не было: он составил 6,2 ± 0,2 мЕД/мл и 6,7 ± 0,3 мЕД/мл соответственно (p > 0,05). Пациентки 2-й группы имели достоверно более низкий уровень АМГ — 3,2 ± 0,5 нг/мл против 4,7 ± 0,5 нг/мл (p < 0,05), что было ожидаемо в связи с их возрастом.

Эффективность использованных протоколов индукции суперовуляции представлена в таблице.

В 1-й группе 140 (61,4%) и во 2-й группе 62 (53,9%) пациентки были простимулированы по короткому протоколу с агонистами ГнРГ, который показал более высокую эффективность по сравнению с длинным протоколом с агонистами ГнРГ и коротким с антагонистами ГнРГ (p < 0,05 для обоих показателей). Нами не получено статистически значимых различий в эффективности длинного протокола с агонистами ГнРГ и короткого протокола с антагонистами ГнРГ у пациенток 1-й группы (p > 0,05). Низкую эффективность продемонстрировало использование длинного протокола с агонистами ГнРГ у женщин позднего репродуктивного возраста (n = 9): у 6 (66,7%) пациенток индукция овуляции не была успешной при показателях АМГ менее 2 нг/мл, у них имелся бедный ответ яичников и отсутствовал должный рост фолликулов, цикл индукции был остановлен. У 3 (33,3%) женщин 2-й группы было получено по 4 ооцита, по 3 эмбриона высокого качества, но из-за тонкого эндометрия (5,6 ± 0,5 мм) пришлось отказаться от ПЭ и провести криоконсервирование эмбрионов.

В 1-й группе при проведении индукции суперовуляции среднее число полученных ооцитов составило 8,4 ± 0,8, СГЯ развился у 14 (6,1%) пациенток, у 2 (0,9%) был отмечен тонкий эндометрий к моменту ПЭ, остановку развития эмбрионов наблюдали у 9 (3,9%) участниц. У 7 (28,0%) из 25 пациенток, у которых использовали длинный протокол с агонистами ГнРГ, выявлена остановка развития эмбрионов, полученных из ооцитов, при СГЯ. Таким образом, сегментирование программ ВРТ и криоконсервация эмбрионов были использованы у 16 (7,0%) пациенток; ПЭ проведен 203 (89,0%) женщинам при средней толщине эндометрия 9,5 ± 0,7 мм, среди них

Рис. Число попыток экстракорпорального оплодотворения в различных возрастных группах у пациенток с трубным бесплодием, %



Эффективность использованных протоколов индукции суперовуляции у обследованных пациенток с трубным бесплодием

Протокол индукции суперовуляции	1-я группа (n = 228)		Процент наступления беременности от числа эмбриопереносов	2-я группа (n = 115)		Процент наступления беременности от числа эмбриопереносов
	абс.	%		абс.	%	
Длинный протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	25	11,0	16,0*	9	7,8	–
Короткий протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	140	61,4	40,0*	62	53,9	20,9
Короткий протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	63	27,6	18,0*	44	38,3	5,1

\* Отличие от 2-й группы статистически значимо (p < 0,05).

доля наступления беременности составила 73,9% (n = 150). Беременность наступила у 4 пациенток 24 лет, у 46 в возрасте 25–29 лет и у 100 в возрасте 30–34 лет. Все они имели длительность бесплодия 5 лет и менее.

Во 2-й группе получен статистически значимо меньший ответ яичников, среднее число ооцитов — 5,4 ± 0,5 (p < 0,05). У 6 (5,2%) пациенток со сниженным овариальным резервом (показатель АМГ менее 2 нг/мл) ответ яичников на стимуляцию овуляции не был получен. На этапе проведения эмбриологического протокола остановка развития эмбриона имела место у 20 (17,4%) пациенток. Тонкий эндометрий к моменту ПЭ отметили у 8 (7,0%) женщин, у них сегментировали программу ВРТ и провели криоконсервацию эмбрионов. ПЭ был осуществлен 81 (70,4%) женщине при средней толщине эндометрия 9,3 ± 0,7 мм. Доля наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов составила 25,9% (n = 21, из них 20 женщин в возрасте 35–39 лет и 1 женщина в возрасте 40–45 лет).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Эффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) среди пациенток с трубным бес-

плодием (ТБ) оказалась высокой у женщин оптимального репродуктивного возраста при длительности бесплодия 5 лет и менее (73,9% от числа эмбриопереносов). У пациенток с ТБ в позднем репродуктивном возрасте эффективность программ ВРТ была почти в 3 раза ниже — 25,9% от числа эмбриопереносов.

Применение длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) нецелесообразно у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом (показатель антимюллерова гормона (АМГ) менее 2 нг/мл): из 9 женщин, у которых использовали данный протокол, у 66,7% было отмечено торможение роста ооцитов, а у 33,3% за счет антиэстрогенного эффекта агонистов ГнРГ, возникающего в период индукции, имел место тонкий эндометрий, при котором перенос эмбрионов в цикле приходится отменять.


Среди женщин оптимального репродуктивного возраста с нормальным овариальным резервом (показатель АМГ более 2 нг/мл) при длинном протоколе с агонистами ГнРГ у 28,0% (7 из 25) пациенток сегментирование цикла ВРТ было обусловлено синдромом гиперстимулированных яичников и остановкой развития эмбрионов.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Архипова М. П., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Пуршаева Э. Ш. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2013. № 1 (79). С. 70–74.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
- Буравченко Н. Б., Здановский В. М. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ // Пробл. репродукции. 2009. № 3. С. 49–53.
- Волкова Е. Ю., Силантьева Е. С., Корнеева И. Е. Влияние физиотерапии на имплантационный потенциал «тонкого» эндометрия // Физиотерапевт. 2012. № 2. С. 14–19.
- Гинекология: национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1088 с.
- Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями // Вестн. ЮУрГУ. 2010. № 6. С. 33–36.
- Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б., Петрова В. Д., Плаксина Н. Д. и др. Овариальный резерв в динамике у девушек-подростков и молодых женщин после хирургического лечения по поводу доброкачественных болезней яичников // Вестн. РУДН. Серия «Медицина». 2012. № 6. С. 115–120.
- Келлэт Е. П., Шуршалина А. В., Корнеева И. Е. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2010. № 2. С. 16–20.
- Корсак В. С., Балахонов А. В., Бичева Н. К. Руководство по клинической эмбриологии: сделано в МЦРМ / Под ред. В. С. Корсака. М.: МК, 2011. 224 с.
- Макаров И. О., Овсянникова Т. В., Шеманова Т. В., Куликов И. А. и др. УЗ-диагностика при бесплодии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 2. С. 20–22.
- Слепнева Г. З., Хоменко Н. В., Елизарьева Т. Ю. Развитие службы материнства и детства. Организация акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае: информ. письмо. Красноярск, 2014. 62 с.
- Токова З. З., Корнеева И. Е., Медведева Е. Н., Баранов И. И. и др. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология. 2013. Т. 15. № 5. С. 56–58.
- Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. М.: МЕДпресс, 2008. 304 с.
- Chen S. L., Ye D. S., Chen X., Yang X. H. et al. Circulating luteinizing hormone level after triggering oocyte maturation with GnRH agonist may predict oocyte yield in flexible GnRH antagonist protocol // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. N 5. P. 1351–1356.
- Eaton J. L., Lieberman E. S., Stearns C., Chinchilla M. et al. Embryo culture media and neonatal birthweight following IVF // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. N 2. P. 375–379.



16. Fatemi H. M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L., Bourgain C. et al. *In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. N 4. P. 1293.e9–11.
17. Geraedts J. P. M., Gianaroli L. *Embryo selection and IVF // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 9. P. 2876.

18. Hardarson T., Ahlström A., Rogberg L., Botros L. et al. *Non-invasive metabolomic profiling of Day 2 and 5 embryo culture medium: a prospective randomized trial // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 1. P. 89–96.
19. Magli M. C., Jones G. M., Lundin K., van den Abbeel E. *Atlas of human embryology: from oocytes to preimplantation embryos // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. Suppl. 1. P. Si1–93. 

Библиографическая ссылка:

Базина М. И., Сыромятникова С. А., Емельянова Е. Ю., Савалова Н. С. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 8–12.

## Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

А. В. Мурашко, А. А. Мурашко

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

**Цель обзора:** обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

**Основные положения.** Рассмотрены патогенетические механизмы изменения гемостаза при стимуляции яичников, взаимосвязь нарушений в системе гемостаза и неблагоприятных перинатальных исходов. Приведены международные рекомендации по антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, описано возможное регулирующее действие гепарина на гемостатические реакции, связанные с миграцией, имплантацией оплодотворенной яйцеклетки, развитием эмбриона и, соответственно, с искусственным оплодотворением.

**Заключение.** В настоящее время назначение антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий должно быть основано на существующих международных рекомендациях. Применение гепарина увеличивает частоту беременности у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и тромбофилией. Однако необходимы дополнительные исследования, которые подтвердили бы этот потенциал гепарина (в том числе его низкомолекулярных фракций).

**Ключевые слова:** гепарин, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбофилия.

## Use of Anticoagulation Therapy in Assisted-Reproductive Technologies

A. V. Murashko, A. A. Murashko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Objective of the Review:** To summarize the use of low-molecular heparins, based on international guidelines, and to describe the possible mechanisms underlying the positive effects of heparin as an agent facilitating implantation.

**Key Points:** This review focuses on the pathogenic pathways that underlie the changes in hemostasis that accompany ovarian stimulation and the association between hemostasis disturbances and adverse perinatal outcomes. The review includes international guidelines on the use of anticoagulants in assisted-reproductive technologies and describes the possible regulatory effects of heparin on hemostasis responses associated with the migration and implantation of fertilized eggs, embryo development and, thus, with assisted-reproductive techniques.

**Conclusion:** Today, the use of anticoagulants in patients undergoing assisted-reproductive technologies should be based on current international guidelines. Heparin increases the pregnancy rate in women with a history of repeated in-vitro-fertilization failures and thrombophilia. However, further studies are required to confirm these potential effects of heparin (including its low-molecular-weight fractions).

**Keywords:** heparin, assisted-reproductive techniques, thrombophilia.

В повседневной медицинской практике все шире используют ВРТ. Но если первоначально отмечались стремительные успехи и повышалась эффективность применения методов ВРТ, то в последнее время коэффициент рождаемости достиг фазы плато [6]. Кроме того, растет осознание повышенного риска осложнений в перинатальном периоде у женщин, забеременевших с помощью ВРТ [3]. В настоящее время все большее внимание уделяется увеличению количества и улучшению качества ооцитов, эмбрионов, повышению частоты имплантации и успешных перинатальных исходов.

Одна из стратегий — применение гепарина у всех пациенток, воспользовавшихся ВРТ, сейчас он успешно использует-

ся у женщин с приобретенной тромбофилией [2, 16]. Гепарин может снижать риск тромбоза при искусственной стимуляции яичников, модулировать фундаментальные физиологические процессы, необходимые для миграции, адгезии и имплантации оплодотворенной яйцеклетки, дифференцировки и инвазии трофобласта, благодаря неантикоагулянтным эффектам [15].

**Цель данного обзора:** обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

Мурашко Алексей Андреевич — студент 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Мурашко Андрей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: murashkoa@mail.ru



## ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

В целях увеличения количества эмбрионов, доступных для переноса и заморозки, женщины получают массивную терапию экзогенными гонадотропинами, что повышает риск тромбоза [37]. Изменения гемостаза во время стимуляции яичников схожи с наблюдаемыми во время беременности и вызваны быстрым (более чем в 100 раз за 2 недели) ростом уровня эстрадиола [4, 10]. При этом увеличиваются концентрации эндогенных факторов свертывания (V фактора, фибриногена, фактора Виллебранда), снижаются уровни антитромбина, протеина S. Однако, несмотря на прокоагулянтные сдвиги, сокращение времени свертывания остается в пределах нормы и отсутствуют изменения фибринолиза [19].

В случае развития синдрома гиперстимуляции яичников изменения становятся более значимыми: наблюдаются более высокие уровни фибриногена, фактора Виллебранда, D-димеров, тромбин-антитромбиновых комплексов, снижение содержания прекалликреина, ингибитора тканевого (III) фактора [31].

Несмотря на сильно измененные показатели свертывания, тромбоэмболия при стимуляции яичников — довольно редкое явление (0,08–0,11%) [9]. При развитии синдрома гиперстимуляции яичников осложнения возникают чаще — примерно у одной из 128 женщин (20–40-кратное увеличение риска по сравнению с таковым при физиологическом наступлении беременности) [34].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ) [5]. Однако в ряде ситуаций при наследственных тромбофилиях рекомендуемые профилактические и даже лечебные дозы могут быть неэффективными [24]. Резистентность к противосвертывающей терапии может быть объяснена локальной гиперактивацией коагуляции и высокими концентрациями эстрадиола, снижающего антитромботические свойства эпителия. Клиническое прогрессирование тромбоэмболий встречается в 10% случаев и требует незамедлительного восстановления адекватного гемостаза [17].

Как и при беременности, длительность лечения венозных тромбозов/тромбоэмболий с транзиторными факторами риска с целью профилактики рецидива составляет в среднем 6 месяцев, при множественных факторах риска антикоагулянтная терапия может продолжаться на протяжении всей жизни женщины. Профилактическое лечение должно проводиться в течение беременности и как минимум 6 недель после родов [18]. В отсутствие должных клинических исследований оправдан прагматический подход к предотвращению угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений во время искусственной стимуляции яичников [35].

Существующие рекомендации по антикоагулянтной терапии при ВРТ, в том числе в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников (модифицированные American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2012) [18]), представлены в *таблицах 1–3*.

## ГЕМОСТАЗ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Эффективность антикоагулянтной терапии антифосфолипидного синдрома с привычным невынашиванием способствовала возобновлению интереса к использованию НМГ при тромбофилических осложнениях.

Немногочисленные исследования показывают увеличение рисков выкидыша, отслойки плаценты, задержки роста

плода и преэклампсии в связи с наследственными тромбофилиями [1, 4].

Антифосфолипидный синдром — наиболее распространенный вариант приобретенной тромбофилии, он связан с частым прерыванием беременности и высоким риском повторного невынашивания [4, 25]. Роль антифосфолипидных антител в генезе бесплодия обсуждается в связи с неоднородной оценкой серопозитивности данных антител. Необходимо соглашение о том, какие антитела следует оценивать и какие титры считать позитивным результатом [23].

В некоторых исследованиях поставлена под сомнение роль антифосфолипидных антител при бесплодии, но авторы не изучали исходы у женщин с повторными выкидышами или последовательными потерями после ЭКО [7]. Аналогично приобретенной тромбофилии, у женщин, не достигших положительного результата после трех переносов эмбрионов, определяются повышенные уровни антифосфолипидных антител [29]. В связи с этим, по-видимому, следует проводить скрининг на тромбофилию при последовательных неудачах, так как антикоагулянтное лечение оказывает позитивное действие. Считают, что скрининг после одного ЭКО-опосредованного выкидыша не оправдан [7], однако положительные серологические результаты у женщин с двумя ранними ЭКО-опосредованными выкидышами выявляются с той же частотой, что у пациенток со спонтанным привычным невынашиванием (группа высокого риска рецидива — ~90%) [12]. Такие случаи поддаются терапии [12]. Следовательно, целесообразно проводить скрининг после двух ранних ЭКО-опосредованных выкидышей.

Женщинам с подтвержденным антифосфолипидным синдромом или повторными неудачами имплантации и положительными результатами теста на антифосфолипидные антитела рекомендуют назначать НМГ и АСК при стимуляции яичников и продолжать эту терапию в течение всей беременности [25]. Пациенткам с положительной реакцией на один тип антифосфолипидных антител при первой попытке ЭКО не показана антикоагулянтная терапия в связи с недостатком данных о влиянии антифосфолипидных антител на бесплодие, тогда как обнаружение нескольких типов антифосфолипидных антител, наоборот, требует применения НМГ и АСК в силу высокой корреляции с частотой венозных тромбозов и осложнений беременности [32].

Вместе с тем, на наш взгляд, описанная тактика ведения основана скорее на биологической «правдоподобности», чем на доказанных механизмах действия.

## ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА ВНЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

### Модуляция имплантации и развития трофобласта

Классически роль гепарина при использовании ВРТ при приобретенных и наследственных тромбофилиях рассматривается с точки зрения профилактики тромбозов. Но, возможно, эффекты гепарина значительно шире, учитывая его взаимодействия с большим спектром белков, которые влияют на физиологические процессы имплантации и развития трофобласта.

Известно, что риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов при искусственном оплодотворении выше, чем при физиологически наступившей беременности. Нарушения имплантации и развития трофобласта коррелируют с риском преэклампсии, гестационного диабета, предлежания плаценты и необходимости оперативного родоразрешения [1]. Предпосылки к данным осложнениям появляются в I триместре при нарушении процессов имплан-

Рекомендации по антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников [18]

Клиническая ситуация	Предлагаемые мероприятия
Один эпизод венозного тромбоза в анамнезе (не обусловленный беременностью) с транзиторным фактором риска	активное наблюдение + компрессионная терапия или профилактические дозы НМГ + компрессионная терапия
Единичный идиопатический венозный тромбоз либо тромбоз при тромбофилии без продолжительной антикоагулянтной терапии в анамнезе или единичный тромбоз с дополнительным фактором риска в настоящее время	профилактические дозы НМГ при искусственной стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж. При антитромбиновой недостаточности — более высокие дозы НМГ
Более одного эпизода тромбоза без тромбофилии без продолжительной антикоагулянтной терапии в анамнезе	профилактические дозы НМГ к началу стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж
Эпизод тромбоза у женщин, получающих оральные антикоагулянты, т. е. имеющих дополнительные факторы риска (тромбофилию и т. д.)	переход с оральных антикоагулянтов на НМГ перед началом стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж
Подтвержденная тромбофилия без эпизодов тромбоза	активное наблюдение + компрессионный трикотаж или профилактические дозы НМГ + компрессионный трикотаж. При клинически значимых тромбофилиях назначение фармакологической профилактики имеет большую доказательную базу
Факторы риска венозного тромбоза при стимуляции яичников, отсутствие тромбозов в анамнезе, тромбофилии наследственной или приобретенной	риск венозных тромбоэмболических осложнений оценивают индивидуально. В случае наличия множественных факторов риска (высокого индекса массы тела, иммобилизации, преэклампсии) или одного большого фактора риска — медикаментозная тромбопрофилактика посредством НМГ + компрессионная терапия
Синдром гиперстимуляции яичников	профилактические дозы НМГ + компрессионный трикотаж. При ненаступлении беременности тромбопрофилактика может быть прекращена после разрешения синдрома гиперстимуляции яичников. В случае наступления беременности терапия проводится весь I триместр, а при наличии дополнительных факторов риска — на протяжении всей беременности
Развивающийся тромбоз	терапевтические дозы НМГ (обычно минимум 6 месяцев), далее профилактические дозы на оставшийся срок беременности и терапевтические дозы в течение 6 недель после родов

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Таблица 2

Рекомендуемые дозировки нефракционированного гепарина [18]

Дозировка	Режим применения
Профилактическая	5000 МЕ 2 раза в день
Средняя лечебная	2 раза в день в дозе, подобранной до целевого анти-Ха уровня 0,1–0,3 Ед/мл
Индивидуально подобранная	2 раза в день в дозе, необходимой для достижения средних значений АЧТВ терапевтического диапазона

Примечания.

1. Гепарин вводится подкожно.
2. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

тации и развития трофобласта [34]. Процесс имплантации до конца не изучен, тем не менее антикоагулянтную терапию предлагают в качестве профилактики у женщин с плацентарными осложнениями в анамнезе [20]. Учитывая высокие риски осложнений при использовании ВРТ, на прак-

тике часто применяют НМГ, также основываясь скорее на биологической «правдоподобности».

#### Селектины и гепарин

Инициация взаимодействия бластоцисты с эпителием эндометрия сходна с роллингом лейкоцитов. Считают, что селектины — молекулы клеточной адгезии — могут инициировать процесс имплантации [39].

Гепарин модулирует действие селективных. Гепарины, содержащие полигликаны с большим молекулярным весом, такие как далтепарин, тинзапарин, блокируют связывание селективных. Надропарин кальция, эноксапарин — гепарины с более легкими фрагментами — не влияют на функции селективных [36], поэтому теоретически являются препаратами выбора. При этом надропарин кальция обладает лучшей локальной переносимостью по сравнению с эноксапарином [18, 36].

#### Кадгерин и гепарин

Кадгерин — группа гликопротеидов, обеспечивающих кальций-зависимую клеточную адгезию. Е-кадгерин экспрессируется многими тканями, включая эндометрий. Экспрессия Е-кадгерина влияет на миграцию и инвазию вневорсинчатого трофобласта [13].

Рекомендуемые дозировки низкомолекулярного гепарина [18]

Дозировка	Препараты		
	далтепарин натрия	эноксапарин натрия	надропарин кальция
Профилактическая*	5000 МЕ 1 раз в день	40 мг 1 раз в день	0,3 мл 1 раз в день
Средняя лечебная*	5000 МЕ 2 раза в день	40 мг 2 раза в день	0,3 мл 2 раза в день
Индивидуально подобранная (подобранная по весу полная лечебная доза)	200 МЕ/кг 1 раз в день или 100 МЕ/кг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день	86 МЕ/кг 2 раза в день

\* При избыточном весе пациентки может потребоваться корректировка дозы.  
Примечание. Низкомолекулярный гепарин вводится подкожно.

Нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ вызывают снижение децидуальной экспрессии Е-кадгерина, что потенциально поддерживает дифференцировку внеклеточного трофобласта [30].

**Инсулиноподобный фактор роста и гепарин**

Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (ИФР-1 и ИФР-2) также вовлечены в имплантацию и развитие плода [14].

НФГ и НМГ увеличивают содержание свободного ИФР-1 в дозозависимой манере, не влияя на общий ИФР-1 и ИФР-связывающий протеин [26]. *In vitro* ИФР-1 стимулирует миграцию клеток трофобласта, соответственно, локальное повышение уровня свободного ИФР-1 в сочетании со снижением содержания трансформирующего фактора роста (ТФР) под воздействием НМГ может способствовать успешной инвазии трофобласта [21]. Аналогично, увеличенная экспрессия ИФР-2 упрощает внедрение клеток внеклеточного цитотрофобласта в децидуальную оболочку и его васкуляризацию, как показано в эксперименте на мышах [28].

**Цитокины и гепарин**

*Трансформирующий фактор роста.* Различные цитокины вовлечены в регуляцию инвазии трофобласта. ТФР-β1–3 экспрессируются клетками как эндометрия, так и трофобласта и препятствуют пролиферации и инвазии трофобласта [22]. НМГ ингибирует экспрессию ТФР-β1 мезангиальными клетками, предотвращая усиленное связывание ядерных протеинов с регуляторным сайтом ТФР-β1-промоутера [40].

*Интерлейкин 1 и гепарин.* ТФР-β1-промоутер ИЛ-1 — провоспалительный цитокин, который также предположительно участвует в процессе имплантации [11]. Введение естественного ингибитора антагониста ИЛ-1-рецепторов предотвращает имплантацию бластоцисты у мышей, благодаря снижению уровней интегринов на эпителиальной поверхности в просвете спиральных сосудов [36]. Добавление ИЛ-1 к бластоцистам в культуре увеличивает эндометриальную экспрессию интегрин β3, что улучшает адгезию бластоцисты [33]. Влияние НФГ и НМГ на экспрессию ИЛ-1 трофобластом и бластоцистой не доказано, но сообщается о повышении экспрессии ИЛ-1 в лейкоцитах *in vitro* в ответ на введение гепаринов [8], что повышает вероятность аналогичных эффектов в эндометрии.

*Матриксные металлопротеиназы (ММП) и гепарин.* ММП — семейство из 22 эндопротеаз, способных разрушать

компоненты внеклеточного матрикса и являющихся важными медиаторами клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимодействий. В исследованиях *in vitro* удачная имплантация и плацентация обусловлены равновесием между экспрессией ММП трофобластом и их ингибированием естественными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [27].

Действие гепарина на ММП различно [38], но НМГ в терапевтических дозах индуцирует транскрипцию ММП-2 и ММП-9, необходимых для инвазии трофобласта, и экспрессию белков с сопутствующим снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ [41]. Таким образом, НМГ способен улучшать инвазию трофобластных клеток, регулируя их деструктивные возможности.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что гепарин участвует в регуляции гемостатических реакций, связанных с миграцией, имплантацией оплодотворенной яйцеклетки, развитием эмбриона и, соответственно, с искусственным оплодотворением. Однако необходимо понимать, что имплантация — мультифакториальный процесс с вовлечением эндокринных, паракринных, аутокринных и юстакринных механизмов, регулирующих межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия. Хотя изучение механизмов взаимодействия между развивающимся эмбрионом и эндометрием продолжается, сегодня известно, что гепарин потенциально может модулировать многие из них, включая успешную адгезию, пенетрацию развивающегося эмбриона. Более того, применение гепарина увеличивает частоту беременностей у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и тромбофилией.

Вместе с тем необходимо проведение дополнительных исследований, подтверждающих описанный выше потенциал гепарина (в том числе его низкомолекулярных фракций) как средства, способствующего успешной имплантации, для обоснованного внесения его применения в рекомендации для всех женщин, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям, с целью повышения частоты наступления беременности и благоприятных исходов и снижения частоты осложнений гестации.

В настоящее время использование гепарина в клинической практике должно быть основано на данных доказательной медицины, обобщенных в международных клинических рекомендациях [18].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Айламазян Э. К., Зайнулина М. С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 3. С. 3–9.  
2. Баркаган З. С., Sanson В. J., Lensing А. W. А., Prins М. N. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при бере-

менности (международное многоцентровое исследование) // *Клин. фармакология и терапия*. 1998. Т. 7. № 4. С. 21–24.

3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии // *Новые медицинские технологии в акушер-*



- стве, гинекологии и неонатологии. *Материалы семинара / Под ред. Т. А. Федоровой. М., 2005. С. 52–56.*
4. Сидельникова В. М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // *Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. Т. А. Федоровой. М., 2005. С. 39–45.*
  5. Al-Shawaf T., Grudzinskas J. G. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 17. N 2. P. 249–261.
  6. Andersen A. N., Goossens V., Gianaroli L., Felberbaum R. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. N 6. P. 1513–1525.
  7. Balasch J., Creus M., Fábregues F., Cívico S. et al. Antiphospholipid antibodies and the outcome of pregnancy after the first in-vitro fertilization and embryo transfer cycle // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. N 5. P. 1180–1183.
  8. Call D. R., Remick D. G. Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model // *Shock.* 1998. Vol. 10. N 3. P. 192–197.
  9. Chan W. S., Ginsberg J. S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ART behind the clot // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 8. P. 1673–1677.
  10. Clark P., Brennand J., Conkie J. A., McCall F. et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 79. N 6. P. 1166–1170.
  11. Dimitriadis E., White C. A., Jones R. L., Salamonsen L. A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11. N 6. P. 613–630.
  12. Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD002859.
  13. Floridon C., Nielsen O., Holund B., Sunde L. et al. Localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy // *Mol. Hum. Reprod.* 2000. Vol. 6. N 10. P. 943–950.
  14. Fowden A. L. The insulin-like growth factors and fetoplacental growth // *Placenta.* 2003. Vol. 24. N 8–9. P. 803–812.
  15. Girardi G., Redecha P., Salmon J. E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. N 11. P. 1222–1226.
  16. Goldstajn M. S., Kovacević D. The effect of thrombophilia on pregnancy outcome and IVF success // *Coll. Antropol.* 2014. Vol. 38. N 4. P. 1153–1161.
  17. Greer I., Hunt B. J. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 128. N 5. P. 593–601.
  18. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D. et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. N 2. Suppl. P. S7–47.
  19. Harnett M. J. P., Bhavani-Shankar K., Datta S., Tsen L. C. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography // *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 95. N 4. P. 1063–1066.
  20. Jackson R. A., Gibson K. A., Wu Y. W., Croughan M. S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 103. N 3. P. 551–563.
  21. Lacey H., Haigh T., Westwood M., Aplin J. D. Mesenchymally-derived insulin-like growth factor 1 provides a paracrine stimulus for trophoblast migration // *BMC Dev. Biol.* 2002. URL: <http://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-2-5> (дата обращения — 15.09.2015).
  22. Lash G. E., Otun H. A., Innes B. A., Bulmer J. N. et al. Inhibition of trophoblast cell invasion by TGFβ1, 2, and 3 is associated with a decrease in active proteases // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 73. N 2. P. 374–381.
  23. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M. et al. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid: is there a correlation with IVF implantation failure? // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. N 11. P. 3043–3044.
  24. McGowan B. M., Kay L. A., Perry D. J. Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations // *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 73. N 4. P. 276–278.
  25. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 2. P. 295–306.
  26. Møller A. V., Jørgensen S. P., Chen J. W., Larnkjaer A. et al. Glycosaminoglycans increase levels of free and bioactive IGF-I in vitro // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. N 2. P. 297–305.
  27. Niu R., Okamoto T., Iwase K., Nomura S. et al. Quantitative analysis of matrix metalloproteinases-2 and -9, and their tissue inhibitors-1 and -2 in human placenta throughout gestation // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. N 12. P. 1127–1137.
  28. Pringle K. G., Roberts C. T. New light on early post-implantation pregnancy in the mouse: roles for insulin-like growth factor-II (IGF-II)? // *Placenta.* 2007. Vol. 28. N 4. P. 286–297.
  29. Qublan H. S., Eid S. S., Ababneh H. A., Amarin Z. O. et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. N 10. P. 2694–2698.
  30. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J. E., Whitley G. S. et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. N 2. P. 354–361.
  31. Rogolino A., Coccia M. E., Fedi S., Gori A. M. et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003. Vol. 14. N 3. P. 277–282.
  32. Sailer T., Zoghalmi C., Kurz C., Rumpold H. et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 95. N 5. P. 796–801.
  33. Simón C., Gimeno M. J., Mercader A., O'Connor J. E. et al. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. N 8. P. 2607–2616.
  34. Smith G. C., Stenhouse E. J., Crossley J. A., Aitken D. A. et al. Early-pregnancy origins of low birth weight // *Nature.* 2002. Vol. 417. N 6892. P. 916.
  35. Stefano V. D., Martinelli I., Rossi E., Battaglioli T. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 135. N 3. P. 386–391.
  36. Stevenson J. L., Choi S. H., Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins — correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. N 19. Pt. 1. P. 7003–7011.
  37. Tarlatzis B. C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. N 1. P. 61–76.
  38. Tyagi S. C., Kumar S., Katwa L. Differential regulation of extracellular matrix metalloproteinase and tissue inhibitor by heparin and cholesterol in fibroblast cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997. Vol. 29. N 1. P. 391–404.
  39. Wang L., Brown J. R., Varki A., Esko J. D. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. N 1. P. 127–136.
  40. Weigert C., Brodbeck K., Häring H. U., Gambaro G. et al. Low-molecular-weight heparin prevents high glucose- and phorbol ester-induced TGF-beta 1 gene activation // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. N 3. P. 935–943.
  41. Zhao M. R., Qiu W., Li Y. X., Zhang Z. B. et al. Dual effect of transforming growth factor beta1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells // *Reproduction.* 2006. Vol. 132. N 2. P. 333–341. ■

Библиографическая ссылка:

Мурашко А. В., Мурашко А. А. Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий // *Доктор.Ру. Гинекология.* 2015. № 11 (112). С. 12–16.



# Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения

Н. В. Башмакова, Д. О. Мазуров, О. В. Чермянинова, Ю. Н. Кожекина

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург

**Цель исследования:** сравнить эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа Фоллитроп и Гонал-Ф при проведении контролируемой овариальной стимуляции для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием.

**Дизайн:** двойное проспективное рандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 50 пациенток с бесплодием, которым была показана стимуляция суперовуляции в программе ВРТ. Пациенток стратифицировали на две группы: в первой (n = 25) выполняли контролируемую овариальную стимуляцию Фоллитропом, во второй (n = 25) — препаратом Гонал-Ф. Оба препарата применяли в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции. В ходе стимуляции дозировки изменяли в диапазоне от 75 до 300 МЕ/сут в зависимости от динамики ответа яичников. Все стимуляции были проведены по однотипным протоколам с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

**Результаты.** Фоллитроп отличался от препарата Гонал-Ф достоверно меньшей средней продолжительностью овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при большей суточной и сопоставимой курсовой дозе, а также при меньшем количестве растущих фолликулов. Результативность циклов ЭКО статистически значимо не различалась. Побочных эффектов и аллергических реакций в обеих группах не обнаружено.

**Заключение.** Фоллитроп и Гонал-Ф являются безопасными фолликулостимулирующими средствами с сопоставимо высокой клинической эффективностью.

**Ключевые слова:** фоллитропин альфа, Фоллитроп, Гонал-Ф, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбрионов.

## Efficacy and Safety of Follitropin Preparations in In-Vitro-Fertilization Cycles

N. V. Bashmakova, D. O. Mazurov, O. V. Tchermyaninova, Yu. N. Kozhekina

Ural Research Institute for Maternity and Child-Care Support, Ekaterinburg

**Study Objective:** To compare the efficacy and safety of two follitropin alfa preparations (Follitrope and Gonal-F) when used for controlled ovarian stimulation in assisted-reproductive technology (ART) programs in infertile female patients.

**Study Design:** This was a double-blind, prospective, randomized study.

**Materials and Methods:** The study included 50 infertile female patients who were candidates for ovarian hyperstimulation as part of ART programs. Patients were stratified into two groups, depending on the preparation used for controlled ovarian stimulation: Follitrope in Group I (n = 25) and Gonal-F in Group II (n = 25). Both preparations were used at a starting dose of 150–225 IU between Day 2 of the menstrual cycle and trigger shot. During the stimulation period, the doses varied, ranging from 75 to 300 IU, depending on the changes in ovarian response. In all cases, stimulation was done using similar protocols with gonadotropin-releasing hormone antagonists.

**Study Results:** Follitrope and Gonal-F showed different results: The mean duration of ovarian stimulation in in-vitro-fertilization (IVF) programs was significantly shorter in the Follitrope group than in the Gonal-F group, while a daily dose was significantly higher in the Follitrope group, but a total dose was similar. In addition, women who were given Follitrope had fewer growing follicles than those who received Gonal-F. The efficacy of IVF cycles was not significantly different. No side effects or allergic reactions were reported in either group.

**Conclusion:** Follitrope and Gonal-F are safe follicle-stimulating agents with high comparable clinical efficacy.

**Keywords:** follitropin alfa, Follitrope, Gonal-F, in-vitro-fertilization, embryo transfer.

Проблема бесплодного брака не теряет своей актуальности [7, 11]. На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов преодоления бесплодия является процедура ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) [3, 9, 10, 16]. Данный метод получил широкое распространение на территории РФ: по данным Российской ассоциации репродукции человека (2012), ежегодно в России выполняется около 60 000 циклов ЭКО и ПЭ [5]. Один из основных этапов при этом — контролируемая овариальная стимуляция (КОС) яичников, которая осуществляется препаратами гонадо-

тропинов, в том числе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2, 6, 8, 15].

На российском рынке представлены два препарата фоллитропина альфа — Гонал-Ф и Фоллитроп. Гонал-Ф используется в клиниках РФ в протоколах ЭКО и ПЭ более 10 лет, имеется большое количество исследований, подтверждающих его клиническую эффективность [12–14]. Фоллитроп относительно недавно появился на российском рынке, и данных о его клинической эффективности в нашей стране практически нет. Кроме того, на сегодняшний день отсут-

**Башмакова Надежда Васильевна** — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: ott@niioott.ru

**Кожекина Юлия Николаевна** — младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: yunima@mail.ru

**Мазуров Дмитрий Олегович** — к. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: dmazurov@mail.ru

**Чермянинова Ольга Валерьевна** — к. м. н., младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: helgakuz@yandex.ru

ствуют четко установленные критерии выбора конкретного препарата и сведения об экономической эффективности их использования [1, 4].

**Цель исследования:** сравнить эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа Фоллитроп и Гонал-Ф при проведении КОС для программ ВРТ у пациенток с бесплодием.

Задачи исследования:

- 1) изучить особенности протоколов КОС при использовании различных препаратов фоллитропина альфа;
- 2) провести сравнительный анализ эмбриологических показателей при использовании Фоллитропа и препарата Гонал-Ф;
- 3) выполнить клинико-статистический анализ результатов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ при применении различных препаратов фоллитропина альфа;
- 4) оценить побочные эффекты и аллергические реакции, связанные с применением Фоллитропа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Двойное проспективное рандомизированное исследование было проведено в марте — июне 2015 г. на базе отделения ВРТ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России). Для решения поставленных задач отобрали 50 пациенток с бесплодием различного генеза.

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте 20–38 лет, страдавшие бесплодием, которым было показано проведение стимуляции суперовуляции в программе ВРТ;
- длительность бесплодия свыше 1 года;
- периодичность менструального цикла:  $24-35 \pm 3$  дня;
- ИМТ —  $17-29$  кг/м<sup>2</sup>;
- менее трех циклов ЭКО в анамнезе, отсутствие стимуляции в программе ЭКО и стимуляции кломифеном в течение как минимум одного менструального цикла до включения в исследование;
- приемлемые для проведения ЭКО параметры спермограммы, включая возможность ИКСИ.

Критерии исключения:

- неконтролируемые эндокринные заболевания;
- синдром поликистозных яичников с гиперандрогенией или сходными симптомами;
- тяжелый эндометриоз;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, легких или почек;
- злоупотребление алкоголем или употребление наркотических веществ в течение предшествующих 12 месяцев;
- противопоказания к применению ФСГ, хорионического гонадотропина, прогестерона или антагонистов ГнРГ;
- злокачественные опухоли молочных желез, гипоталамуса, гипофиза;
- беременность, кормление грудью, идиопатическая меноррагия, гиперчувствительность к входящим в состав препаратов веществам, первичное и вторичное истощение яичников;
- пороки развития половых органов, препятствующие наступлению беременности;
- пограничные, злокачественные и доброкачественные опухоли яичников;
- тромбоз, тромбоз, тромбоз (в том числе в анамнезе);

- синдром гиперстимуляции яичников тяжелой степени в анамнезе;
- «бедный» ответ при стимуляции суперовуляции в анамнезе (менее трех зрелых фолликулов);
- базальный уровень ФСГ более 13 МЕ/мл по результатам скринингового эндокринологического исследования;
- заболевания матки, препятствующие наступлению беременности.

Обследование супружеских пар проводили по единой схеме, включавшей сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, клинико-лабораторное обследование, УЗИ, консультирование терапевтом, по показаниям — эндокринологом, маммологом, андрологом. Предварительное обследование супружеских пар соответствовало приказу Минздрава России № 107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», по его результатам исключали репродуктивно значимые инфекции, гормональные расстройства и тяжелые нарушения сперматогенеза.

Дополнительные исследования:

- определение уровня антимюллера гормона на 2-й день менструального цикла;
- измерение уровней эстрадиола на 2-й день менструального цикла и в день введения триггера овуляции;
- УЗИ органов малого таза на 1-й, 4–6-й, 7–10-й день КОС.

В зависимости от того, каким препаратом была выполнена КОС, пациенток разделили на две группы: *в первой группе* (n = 25) применяли Фоллитроп в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции; *во второй группе* (n = 25) — Гонал-Ф также в стартовой дозировке 150–225 МЕ со 2-го дня менструального цикла до введения триггера овуляции. В ходе стимуляции дозировки препаратов изменяли в диапазоне от 75 до 300 МЕ/сут в зависимости от динамики ответа яичников.

Пациентки обеих групп являлись жительницами Екатеринбург и Свердловской области, группы были сопоставимы по возрасту, частоте и структуре соматической и гинекологической патологии. Основной причиной бесплодия в обеих группах служил трубный фактор (72,0% в первой группе и 80,0% во второй).

КОС проводили по однотипным протоколам с применением антагонистов ГнРГ (цетрореликса, ганиреликса). В качестве триггера овуляции использовали хориогонадотропин альфа в фиксированной дозировке 6500 МЕ.

Статистическая обработка материала выполнена на IBM PC с применением программ Microsoft Excel 2010 для Windows 7 и пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи теста Манна — Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные особенности протоколов КОС приведены в *таблице 1*. Из представленных данных видно, что для получения адекватного ответа на стимуляцию Фоллитроп необходимо назначать в больших дозах, чем Гонал-Ф (различия препаратов по средним суточным дозам статистически значимы). Но при этом за счет меньшей длительности стимуляции Фоллитропом общие курсовые дозы сравниваемых препаратов достоверно не различались. Уровни эстрадиола в группах в день введения триггера

Таблица 1

Параметры протоколов контролируемой овариальной стимуляции яичников в группах исследования

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Средняя суточная доза, МЕ	178,46	140,43	0,001
Курсовая доза, МЕ	1498,44	1345,50	0,074
Длительность стимуляции, дни	8,44	9,64	0,001
Средний уровень эстрадиола в день введения триггера, пг/мл	2030,88	2073,25	0,430
Количество фолликулов	9,72	13,0	0,016

Таблица 2

Особенности эмбриологических протоколов в группах исследования

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Всего яйцеклеток	7,48	9,48	0,059
Зрелые яйцеклетки (MII)	5,12	7,32	0,010
Всего эмбрионов	4,48	5,48	0,100
Эмбрионы высокого качества	1,96	1,60	0,209

Таблица 3

Качественные характеристики эмбриологических протоколов в группах исследования, %

Параметры	Группа 1 (Фоллитроп, n = 25)	Группа 2 (Гонал-Ф, n = 25)	P
Частота наступления беременности	40,0	44,0	0,390
Частота имплантации	28,9	27,9	0,415

были сопоставимы. Выявлено большее количество растущих и «отпунктированных» фолликулов при использовании препарата Гонал-Ф ( $p < 0,05$ ).

Основные особенности эмбриологических протоколов представлены в таблице 2. Несмотря на значительно большее количество фолликулов во второй группе (Гонал-Ф), по общему числу полученных яйцеклеток группы оказались сопоставимы, однако зрелых ооцитов категории MII также было больше во второй группе ( $p = 0,01$ ). При этом общее число эмбрионов в группах не различалось. Количество эмбрионов высокого качества (7–8 бластомеров на 3-и сутки дробления) в исследуемых группах было сопоставимым.

Количественные характеристики эмбриологических протоколов и протоколов стимуляции являются важными, но не определяющими параметрами. Основной интерес для врачей-репродуктологов представляют качественные характеристики, которые в программах ЭКО определяются частотой наступления беременности и частотой имплантации. Данные по этим показателям приведены в таблице 3. Из них очевидно, что сравниваемые препараты не имеют статистически значимых различий ни по частоте наступления беременности, ни по частоте имплантации.

В ходе проведения исследования не было отмечено побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом препаратов.

Проанализировав полученные данные, можно сделать следующие выводы:

- 1) особенностями Фоллитропа являются меньшая, чем у препарата Гонал-Ф, средняя продолжительность КОС в программах ЭКО при большей суточной и сопоставимой курсовой дозировке и меньшем числе растущих фолликулов;

- 2) количество эмбрионов высокого качества, полученных в результате стимуляции препаратом Фоллитроп, достоверно не отличается от количества качественных эмбрионов, полученных в результате стимуляции препаратом Гонал-Ф;
- 3) в результате КОС, проведенной препаратом Фоллитроп, частота наступления беременности и частота имплантации сопоставимы с аналогичными показателями при использовании препарата Гонал-Ф, что позволяет рекомендовать Фоллитроп для широкого применения в клинической практике;
- 4) отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом Фоллитропа, свидетельствует о его хорошей переносимости.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное исследование показало, что Фоллитроп и Гонал-Ф являются безопасными фолликулостимулирующими средствами и имеют сопоставимо высокую клиническую эффективность.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аншина М. Б., Шамугия Н. Л., Смирнова А. А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности триггеров овуляции в программах ВРТ // Пробл. репродукции. 2011. № 5. С. 70–72.
2. Бекетова А. Н., Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Кабанова Д. И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в про-

граммах ЭКО (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2014. № 3. С. 45–52.

3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
4. Боярский К. Ю. Влияние гликозилирования молекулы ФСГ на фолликулярную динамику и овариальную стимуляцию в про-

- граммах ЭКО/ИКСИ (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2012. № 4. С. 40–44.
5. Корсак В. С., Лутомина И. В., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. 17-й ежегодный ретроспективный отчет с 1995 г. URL: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/rahr\\_14.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/rahr_14.pdf) (дата обращения — 15.08.2015).
  6. Краснополянская К. В., Калугина А. С. Феномен бедного ответа яичников на стимуляторы овуляции в программах ЭКО (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2004. № 1. С. 51–58.
  7. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. М.: МИА, 2005. 592 с.
  8. Назаренко Т. А., Краснополянская К. В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М.: МЕДпрессинформ, 2012. 28 с.
  9. Назаренко Т. А., Мамедова Н. Р., Монахова И. В., Амирова А. А. Принципы выбора препаратов для стимуляции яичников у пациенток программ ЭКО // Пробл. репродукции. 2012. № 3. С. 45–49.
  10. Назаренко Т. А., Смирнова А. А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Пробл. репродукции. 2004. № 1. С. 36–42.
  11. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 1072 с.
  12. Цагареишвили Г. Г., Хонелидзе Н. Л. Стартовые дозы рекомбинантного ФСГ (Гонал-Ф): результаты рандомизированного сравнительного исследования у женщин в программе ЭКО // Пробл. репродукции. 2005. № 2. С. 5–8.
  13. Al-Inany H., Aboulghar M., Mansour R., Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. N 2. P. 305–313.
  14. Broekmans F. J., Verweij P. J. M., Eijkemans M. J. C., Mannaerts B. M. J. L. et al. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. N 8. P. 1688–1697.
  15. Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. Randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. N 11. P. 2484–2492.
  16. Fauser B. C. J. M., Nargund G., Andersen A. N., Norman R. et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N 11. P. 2678–2684. ■

#### Библиографическая ссылка:

Башмакова Н. В., Мазуров Д. О., Чермянинова О. В., Кожекина Ю. Н. Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 17–21.



# Мониторинг воздуха при проведении ингаляционной анестезии в отделении экстракорпорального оплодотворения

В. И. Потиевская<sup>1</sup>, А. А. Попов<sup>2</sup>, И. Л. Ушаков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

<sup>3</sup> Клиника «Москворечье», г. Москва

**Цель исследования:** оценка динамики загрязнения воздуха при использовании севофлурана на разных этапах анестезии в ходе хирургических вмешательств при осуществлении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Дизайн:** проспективное пилотное исследование.

**Материалы и методы.** Выполнено 1099 замеров уровня загрязнения воздуха в операционной отделении ЭКО при использовании ингаляционного анестетика севофлурана. Измерения проведены в течение 14 дней в начале рабочего дня и на различных этапах масочной анестезии (14 анестезий, 154 замера), а также на протяжении 7 дней в различных зонах операционной (21 анестезия, 945 замеров).

**Результаты.** На всех этапах анестезии значительное повышение концентрации органических соединений в воздухе операционной отсутствовало, но показатели загрязнения воздуха на этапе пробуждения в 2 раза превышали таковые на этапе индукции ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что во время поддержания анестезии нет следов загрязнения в местах нахождения эмбриолога и гинеколога, на остальных участках отмечается небольшое повышение концентрации органических соединений. Обнаружено повышение уровня загрязнения воздуха операционной на этапе пробуждения в зонах нахождения пациентки и всех специалистов, кроме эмбриолога.

**Заключение.** При соблюдении технологии ингаляционной анестезии севофлураном в ходе осуществления ЭКО риск токсического воздействия анестетика на персонал минимален. В наименьшей степени воздействию ингаляционного анестетика подвергаются эмбриолог и акушер-гинеколог.

**Ключевые слова:** севофлуран, ингаляционная анестезия, загрязнение воздуха, экстракорпоральное оплодотворение.

## Air Monitoring During Inhalation Anesthesia in In-Vitro-Fertilization Unit

V. I. Potievskaya<sup>1</sup>, A. A. Popov<sup>2</sup>, I. L. Ushakov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

<sup>3</sup> Moskvorechie Clinic, Moscow

**Study Objective:** To assess changes in air pollution during different phases of in-vitro-fertilization (IVF) surgical procedures when sevoflurane anesthesia is given.

**Study Design:** This was a pilot, prospective study.

**Materials and Methods:** During the study, 1,099 air-pollution measurements were taken in the operating room of an IVF unit when inhalation anesthesia with sevoflurane was being used. These measurements were done over 14 days at the beginning of the work day and at different steps of mask anesthesia (14 anesthetic procedures, 154 measurements); and over 7 days in different zones of the operating room (21 anesthetic procedures, 945 measurements).

**Study Results:** No significant elevation in concentrations of organic compounds in the air of the operating room was seen at any stage of the anesthetic procedure. However, at the emergence stage, levels of air-pollution parameters were twice as high as at the induction stage ( $p < 0.05$ ). The study showed that at the anesthesia stage there were no traces of air pollutants in the areas where the embryologist and the gynecologist work; while in the other zones, concentrations of organic compounds were slightly elevated. At the emergence stage, air-pollution levels were higher in the patient zone and in zones where all specialists, except for an embryologist, worked.

**Conclusion:** If the technique for inhalation anesthesia with sevoflurane, which is used in IVF procedures, is followed correctly, the risk of sevoflurane toxicity among the staff members is minimal. The embryologist and gynecologist are exposed to the lowest levels of an inhaled anesthetic.

**Keywords:** sevoflurane, inhalation anesthesia, air pollution, in-vitro fertilization.

В последнее десятилетие возобновился интерес к ингаляционным анестетикам, в том числе при выполнении малоинвазивных вмешательств [1]. Это связано с явными преимуществами ингаляционной анестезии, которая дает возможность управлять глубиной наркоза с помощью регулирования концентрации анестетика в конце выдоха. С появлением ингаляционных анестетиков третьего поколения

(севофлуран, десфлуран) и значительным снижением побочных эффектов и токсичности препаратов открылись новые перспективы использования ингаляционной анестезии, в частности в клинике ВРТ [7]. В то же время до сих пор присутствует определенная настороженность эмбриологов и репродуктологов в связи с наличием потенциального риска загрязнения окружающей среды на рабочих местах [6].

**Попов Александр Анатольевич** — д. м. н., профессор, руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: guzmoniiag@gmail.com

**Потиевская Вера Исааковна** — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: tтаро@tтаро.ru

**Ушаков Игорь Леонидович** — врач анестезиолог-реаниматолог клиники «Москворечье». 115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 16. E-mail: igorus68@gmail.com

Доказано, что качество воздуха имеет большое значение для успешного оплодотворения и развития эмбриона, а наличие любых органических соединений в воздухе операционной отделения ВРТ может оказать отрицательное воздействие на результаты циклов ЭКО [2], поэтому современные эмбриологические лаборатории оборудованы вентиляционными системами с положительным давлением и фильтрами для очистки воздуха. При этом негативное действие отходов ингаляционных анестетиков и газов полностью не устраняется, но может контролироваться [8].

Из литературных источников известно, что в большинстве случаев воздух в операционной загрязняется при случайном пролитии анестетика, чаще всего при заполнении испарителя [3, 4]. Описан также случай утечки ингаляционного анестетика из-за неправильной установки испарителя на наркозном аппарате [5].

В клинике «Москворечье» (г. Москва) накоплен более чем пятилетний опыт применения ингаляционных анестетиков в ходе хирургических вмешательств при осуществлении ВРТ, в 2014 г. доля этого вида анестезии составила около 70% от всех анестезиологических пособий (рис. 1).

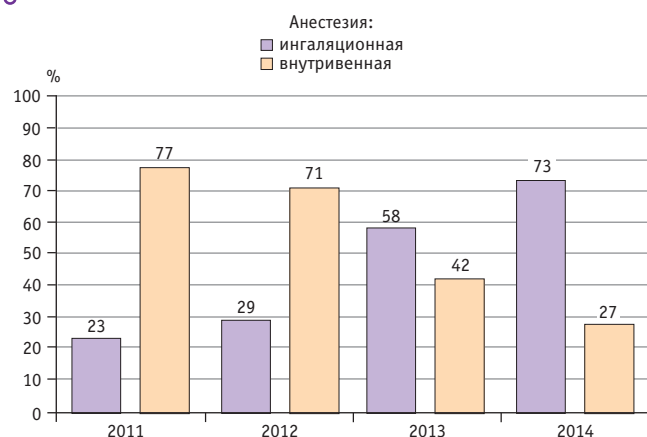
В течение длительного времени в клинике использовали севофлуран (Sevorane, AbbVie) с закрытой системой наполнения Quick Fill, однако впоследствии система наполнения испарителя была заменена на открытую и появились опасения относительно возможной утечки анестетика. Это определило интерес к проблеме загрязнения воздуха и обусловило необходимость в контроле его чистоты во время ингаляционной анестезии для выявления наиболее вероятных причин утечки анестетика.

**Целью исследования** стала оценка динамики загрязнения воздуха при использовании севофлурана на разных этапах анестезии в различных участках операционной в ходе процедуры ЭКО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа является проспективным пилотным исследованием в сфере ВРТ. Исследование одобрено комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Рис. 1. Соотношение видов анестезиологических пособий в ходе хирургических вмешательств при осуществлении вспомогательных репродуктивных технологий в клинике «Москворечье» (данные годового отчета отделения экстракорпорального оплодотворения клиники за 2014 г.), %



Изучали загрязнение воздуха операционной отделения ЭКО клиники «Москворечье» во время проведения ингаляционной анестезии при трансвагинальной пункции яичников в цикле ЭКО в мае — июле 2015 г.

Анестезию во всех случаях производили методом быстрой индукции после предварительного заполнения контура наркозного аппарата с концентрацией севофлурана на входе 7–8%. Скорость потока свежего газа составляла 6 л/мин при проведении индукции с последующим снижением до 2 л/мин в период поддержания анестезии.

Для замеров уровня загрязнения воздуха использовали фотоионизационный газоанализатор КОЛИОН-1В-06 (Россия) с диапазоном измерения от 0 до 500 мг/м<sup>3</sup> (рис. 2). Устройство было откалибровано для определения севофлурана. Другие органические вещества во время замеров не использовали.

Сначала в течение 14 дней проводили замеры в операционной до начала рабочего дня и последующую фиксацию показателей проб воздуха в зоне наркозного аппарата каждые 3 минуты на протяжении первой в этот день анестезии. Период замеров включал пять этапов: 1) тестирование наркозно-дыхательной аппаратуры, 2) заполнение контура аппарата газонаркозической смесью, 3) индукцию анестезии, 4) поддержание анестезии, 5) пробуждение. В целом при проведении 14 анестезий было выполнено 154 замера.

Постоянно контролировали факторы, которые могли оказать влияние на загрязнение воздуха в операционной:

- правильность подбора лицевой маски для обеспечения герметичности;
- поток газовой смеси в зависимости от этапа анестезии;
- режим вентиляции помещения;
- эвакуацию отработанных газов от аппарата.

Затем в течение 7 дней во время проведения первых трех анестезий выполняли замеры уровня загрязнения воздуха в пяти зонах операционной. Каждая зона соответствовала месту нахождения специалиста (эмбриолога, гинеколога, медсестры-анестезиста и анестезиолога), а также пациентки в операционной (рис. 3). Время анестезии масочным способом было разделено на три этапа: 1) индукцию анестезии, 2) поддержание анестезии, 3) пробуждение. Измерения проводились на каждом этапе анестезии, не менее чем по 3 раза в каждой зоне операционной. В целом в ходе 21 анестезии было выполнено 945 замеров.

Общее количество всех замеров в операционной составило 1099 при проведении 35 анестезий.

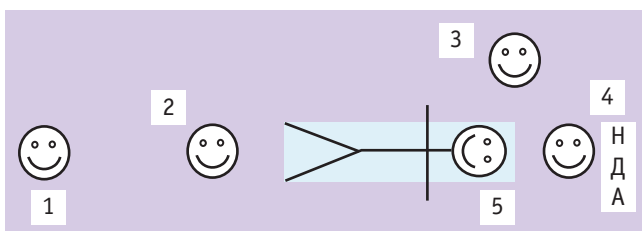
Количественные данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0, для оценки значимо-

Рис. 2. Фотоионизационный газоанализатор КОЛИОН-1В-06 (Россия)



Рис. 3. Схема замеров в различных зонах операционной.

Примечание. 1 — эмбриолог; 2 — гинеколог; 3 — медсестра-анестезист; 4 — анестезиолог; 5 — пациентка; НДА — наркозно-дыхательный аппарат



сти различий между двумя группами использовали непараметрические методы вариационной статистики и критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана времени проведения анестезии составила 5 минут 30 секунд (3 минуты 30 секунд; 8 минут 30 секунд), медиана времени пробуждения — 4 минуты 30 секунд (3 минуты; 8 минут).<sup>1</sup>

Результаты исследования на всех этапах анестезии не подтвердили предположение о значительном повышении концентрации органических соединений (севофлурана) в воздухе операционной. В образцах воздуха, взятых из зоны наркозного аппарата в моменты тестирования и заполнения контура, значительных различий выявлено не было. Снижение уровня загрязнения от начала подготовки к анестезии до момента прекращения подачи анестетика и снятия лицевой маски демонстрирует эффективность воздухообмена в помещении. В то же время необходимо отметить, что показатели загрязнения воздуха на этапе пробуждения в 2 раза превышали показатели на этапе индукции анестезии ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Анализ замеров в различных зонах операционной показал отсутствие загрязнения воздуха во всех точках измерения на этапе индукции анестезии. Во время поддержания анестезии не было следов загрязнения в местах нахождения эмбриолога и гинеколога, на остальных участках отмечено небольшое повышение концентрации органических соеди-

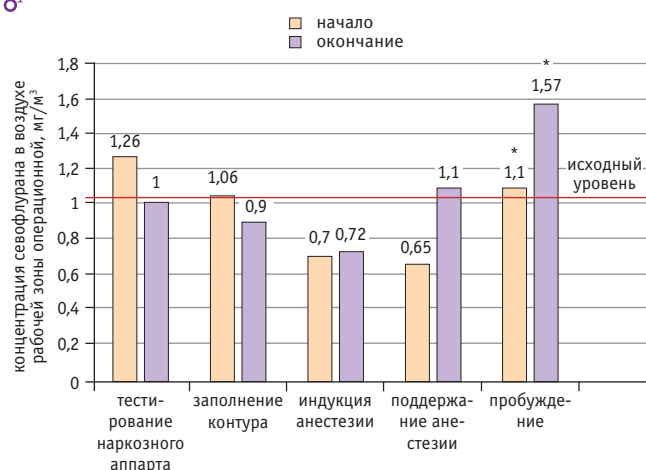
нений. Обращает на себя внимание рост уровня загрязнения воздуха операционной на этапе пробуждения в зонах нахождения пациентки и всех специалистов, кроме эмбриолога (таблица, рис. 5).

При анализе результатов возник вопрос, могут ли максимальные показатели загрязнения воздуха оказывать вредное влияние на персонал операционной. На рисунке 5 отдельно представлены максимальные концентрации летучих органических веществ в различных участках операционной на разных этапах проведения анестезии севофлураном.

В некоторых странах для севофлурана установлены значения предельно допустимых концентраций (ПДК). ПДК определяет допустимую концентрацию, при которой у работников не возникают заболевания на протяжении всей трудовой деятельности. По данным Национального института охраны труда США (National Institute for Occupational Safety and Health), среднесменная ПДК для севофлурана, при которой можно находиться в течение 8 часов, составляет 2 ppm<sup>2</sup>, что соответствует 16,6 мг/м<sup>3</sup>. В России опубликованных ПДК для севофлурана нет.

Рис. 4. Статичные замеры в зоне наркозного аппарата, мг/м<sup>3</sup>.

\* Отличие от этапа индукции статистически значимо:  $p < 0,05$



Таблица

Средние показатели загрязнения воздуха севофлураном в операционной на различных этапах анестезии, мг/м<sup>3</sup> (M ± m)

Место в операционной	Индукция	Поддержание анестезии	Пробуждение
Эмбриолога	–	–	–
Гинеколога	–	–	0,25 ± 0,07
Анестезиста	–	0,21 ± 0,05	0,72 ± 0,12*
Анестезиолога	–	0,68 ± 0,12	1,50 ± 0,18*
Пациентки	–	1,02 ± 0,16	2,61 ± 0,28*

\* Отличие от этапа поддержания анестезии статистически значимо:  $p < 0,001$ .

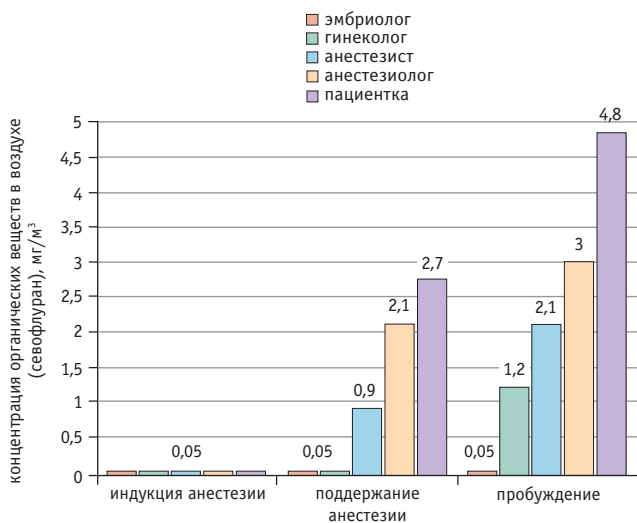
Примечания.

1. Данные получены при проведении 21 анестезии.
2. Прочерки означают отсутствие следов загрязнения.

<sup>1</sup> В скобках указаны минимальное и максимальное значения ряда. — Примеч. авт.

<sup>2</sup> ppm (part(s) per million) — миллионная доля, единица измерения концентрации. — Примеч. авт.

Рис. 5. Максимальные концентрации органических веществ, зарегистрированные в различных зонах операционной на разных этапах проведения анестезии севофлураном, мг/м<sup>3</sup>



В результате нашего исследования получены данные, свидетельствующие о повышении концентрации ингаляционного анестетика севофлурана преимущественно на этапе пробуждения и прекращения дыхания через лицевую маску, что связано с попаданием в атмосферу анестетика при окончании анестезии и снятия маски. Однако уровень орга-

нических веществ даже на этапе пробуждения был значительно ниже ПДК, что указывало на отсутствие негативного влияния на персонал.

Вместе с тем сегодня имеются резервы для дальнейшего уменьшения загрязнения ингаляционными анестетиками, прежде всего за счет контроля загрязнения воздуха с помощью газового анализа с определением концентрации анестетика на вдохе и выдохе, применения закрытых систем наполнения испарителя и обновления анестезиологического оборудования. Ежедневный мониторинг состояния воздушной среды в операционной изменит отношение врачей к собственной безопасности на рабочем месте и к своему здоровью и приведет к снижению затрат благодаря предупреждению возможных потерь анестетика.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При работе с севофлураном отмечен незначительный рост уровня загрязнения воздуха операционной, преимущественно на этапе пробуждения пациенток.
2. При соблюдении технологии ингаляционной анестезии риск токсического воздействия анестетика на персонал минимален.
3. В наименьшей степени воздействию ингаляционного анестетика во время проведения трансвагинальной пункции яичников подвергаются эмбриолог и акушер-гинеколог.
4. Мониторинг концентрации органических соединений является эффективным способом предупреждения возможных загрязнений воздуха операционной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии / Под ред. В. В. Лихванцева. М.: МИА, 2013. 320 с.
2. Попов А. А., Молчанов И. В., Потиевская В. И., Ушаков И. Л. Возможности уменьшения загрязнения воздуха в операционной при проведении ингаляционной анестезии в клинике экстракорпорального оплодотворения // *Новости анестезиологии и реаниматологии*. 2014. № 2 (сер. «Медицина»). С. 36.
3. *Пособие для работников в сфере здравоохранения* / Под ред. В. В. Лазарева. М.: изд-во РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2014. С. 24.
4. Heijbel H., Bjurstrom R., Jakobsson J. G. Personnel breathing zone sevoflurane concentration adherence to occupational exposure

*limits in conjunction with filling of vaporisers // Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. Vol. 54. N 9. P. 1117–1120.

5. Kim H. J., Kim M. W. Interruption in the supply of breathing gas during general anesthesia due to malposition of the vaporizer // *Korean J. Anesthesiol.* 2010. Vol. 59. N 4. P. 270–274.
6. Miekisch W., Schubert J. K., Noeldge-Schomburg G. F. E. Diagnostic potential of breath analysis — focus on volatile organic compounds // *Clin. Chim. Acta.* 2004. Vol. 347. N 1–2. P. 25–39.
7. Mousa Mohammed S. A., Abdel-Hady E. S. Sevoflurane versus propofol sedation technique for trans-vaginal oocyte retrieval in one-day surgery // *Egyptian J. Anaesth.* 2006. Vol. 22. N 2. P. 100–105.
8. Smith F. D. Management of exposure to waste anesthetic gases // *AORN J.* 2010. Vol. 91. N 4. P. 482–494. ■

Библиографическая ссылка:

Потиевская В. И., Попов А. А., Ушаков И. Л. Мониторинг воздуха при проведении ингаляционной анестезии в отделении экстракорпорального оплодотворения // *Доктор.Ру. Гинекология*. 2015. № 11 (112). С. 22–26.



## «С гордостью могу сказать, что наша хирургия ни в чем не отстает, а во многом даже опережает зарубежную»

*Попов Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ). Член ученого совета МОНИИАГ, с 2002 года — член специализированного ученого совета. Основные направления научной и практической деятельности — хирургическое лечение бесплодия, лечение доброкачественных заболеваний матки и придатков, генитального пролапса и недержания мочи, а также онкогинекологических заболеваний. Профессор А. А. Попов — автор более 200 научных работ, четырех монографий, обладатель пяти патентов на изобретения. В составе группы ученых за ряд работ по эндоскопии в гинекологии отмечен премией Правительства РФ (2001).*



— Александр Анатольевич, что повлияло на Ваш выбор профессии врача? Почему Вы решили стать именно акушером-гинекологом?

— Мой прадед, в честь которого меня назвали, мечтал, что кто-то из внуков станет врачом, и все время говорил об этом моему дедушке. Внукам не суждено было воплотить его мечту, и, видимо, решили отыграться на мне. Папа сказал: «Будешь врачом!» Знаете, когда я перешагнул порог медицинского института и попал на первое занятие по анатомии, я влюбился в медицину!

Окончил ординатуру «общим хирургом», а потом занялся минимально инвазивной хирургией. Эндоскопические операции тогда делали врачи-эндоскописты, которые работали в разных направлениях хирургии: удаляли желчный пузырь, миому, кисты и так далее. Постепенно гинекологические больные стали заметно превалировать над другими пациентами, кому мы выполняли такие вмешательства, и встал вопрос о получении специальности гинеколога. Я прошел специализацию по гинекологии, ординатура осталась по хирургии. Затем поступило предложение от директора МОНИИАГ Владислава Ивановича Краснопольского занять должность руководителя отделения эндоскопической хирургии. С тех пор вот уже более двадцати лет работаю в гинекологии.

— Кому из Ваших наставников Вы особенно благодарны?

— Я учился в Астраханском медицинском институте. Там мне очень повезло с учителями, преподаватели вкладывали в нас душу. Виталий Григорьевич

Вальтер — блестящий хирург, интеллигент, внешней и внутренней красоты человек, очень высоко ценивший ум, порядочность, научные познания. Таких наставников, к сожалению, мало сейчас. Татьяна Яковлевна Пшеничникова — в то время руководитель отделения женского бесплодия в Российском центре акушерства, гинекологии и перинатологии. Она поразила меня тем, что была англоязычна, тогда это было редкостью. Татьяна Яковлевна работала во Всемирной организации здравоохранения, имела свой кабинет в Женеве, и в то же время трудилась в Москве. Была привержена современным методам лечения и выбирала из общего потока молодых врачей тех, кто был «агрессивно» (в хорошем понимании этого слова) настроен на науку. Так я попал в ее «сети», и затем она очень способствовала тому, чтобы я получил специализацию в Германии. К сожалению, ее сегодня нет с нами, но неизгладимая память о ней осталась. И, конечно, огромное влияние на формирование как врачебного, так и человеческого понимания мною моей работы по сей день оказывает академик РАН, профессор Владислав Иванович Краснопольский.

— Вы выполняете гинекологические эндоскопические операции всех видов, в том числе повышенной сложности и уникальные вмешательства, и являетесь основателем школы профессиональной подготовки специалистов в области урогинекологии и эндогинекологии. Как в Вашем отделении внедряются в практику эндоскопические технологии?

— Отделение эндоскопической хирургии МОНИИАГ четырнадцать лет подряд проводит циклы повышения квалификации по урогинекологии, которые врачи оценивают очень высоко. За две недели стараемся представить квинт-эссенцию лечения генитального пролапса, передать свой опыт. Разработали несколько программ по эндохирургии в гинекологии, которые получили аккредитацию. Педагогическая деятельность позволила сформировать свой взгляд на некоторые виды операций, основанный на собственном опыте и тех знаниях, которые удалось собрать по всему миру.

В силу особенностей работы нашего отделения, его уникальных возможностей нам удалось комплексно овладеть минимально инвазивными технологиями (лапароскопическими и вагинальными операциями), что не всегда выполнимо в других клиниках. У меня много друзей за рубежом. Некоторые из них блестяще владеют лапароскопическими операциями, но не оперируют вагинально, и из-за этого проблема оказания помощи решается ими однобоко. Мы же оперируем тремя доступами — лапароскопически, вагинально и «открыто», — что позволяет провести лечение с лучшего ракурса.

— В какой области гинекологии применение эндоскопических технологий позволило добиться особенно значимых результатов?

— Конечно, в области урогинекологии. Эти заболевания (выпадения матки и влагалища) и функциональные расстройства (например, недержание мочи) имеют социальную значимость,

оказывают влияние на качество жизни. Раньше использовали памперсы или кольца, которые не решали проблем. Сегодня требования к качеству жизни женщины очень высоки. Теперь есть технологии, при которых после операции женщина сразу начинает удерживать мочу, а прежде мы говорили: «Давайте полгода понаблюдаем, позанимайтесь гимнастикой, и дальше будем решать, что можно сделать». В прошлом после пластики по поводу пролапса мы поднимали больную на пятые сутки, выписывали через две-три недели, полтора месяца рекомендовали не сидеть. Современные технологии позволяют в два-три дня реабилитировать такую больную и выписать домой, мы разрешаем пациенткам сразу садиться, быстрее начинать физически трудиться, гораздо раньше жить половой жизнью. И результаты получаем лучше.

Или возьмем, например, такую проблему, как эндометриоз. Частота заболевания растет, и главное — среди молодых женщин. При этом в определенных регионах (например, в Норильске) имеются целые когорты таких пациенток, а на Кавказе женщин с эндометриозом практически нет. Этиология и патогенез заболевания до конца не ясны. Причин много, среди них реализация генетического фактора, влияние веществ из внешней среды и так далее. Благодаря эндоскопическим операциям сегодня достигнут прогресс в лечении эндометриоза.

**— Тема этого выпуска «Доктор.Ру» Гинекология — «Экспериментальная и клиническая репродуктология». Каковы современные возможности преодоления бесплодного брака и какая работа в этой области проводится в Вашем отделении?**

— Мы усовершенствовали ряд операций на матке и придатках: удаление миоматозных узлов, пластику маточных труб, проведение лапароскопии при беременности и многое другое. К сожалению, часть женщин после таких вмешательств имеют многочисленные рубцы на матке. После ампутации шейки матки (а количество этих пациенток увеличивается за счет предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки) матка не может выполнять свою функцию плодоставности. Нами разработана и внедрена операция церкляжа матки, что позволило уже шестнадцати женщинам доносить беременность.

Внутренняя форма эндометриоза часто приводит к тому, что матка утрачивает способность к зачатию и вынашиванию беременности. Проблемы такого рода могут решаться путем суррогатного материнства, но это сложно и морально, и экономически, и юридически. В недалеком будущем можно ожидать движения в сторону трансплантологии в гинекологии. Есть уже публикации о выполненных в Швеции девяти пересадках матки, о четырех новорожденных после этих операций. Пересадки матки проводились посредством роботической хирургии. Не могу сказать, что заказ общества на такие операции огромен, но, возможно, со временем технология отработается. Для нас, да и для всего мира, это абсолютно ново.

По поводу трубного бесплодия: раньше этих женщин мы оперировали по три-пять раз, но безрезультатно. В конечном счете пациентку ждали трубная беременность и тубэктомия. К сорока годам женщину направляли на ЭКО, которое в этом возрасте было уже трудно выполнимо. Сейчас концепция лечения трубного бесплодия меняется: активнее предлагаются вспомогательные репродуктивные технологии. Если мы видим, что желаемого результата нет, сразу направляем на ЭКО. И, соответственно, сейчас очень высоко взаимопонимание между репродуктологом и хирургом. Мы сотрудничаем с отделением репродукции МОНИИАГ, руководит которым профессор Ксения Владиславовна Краснопольская. До ЭКО больные поступают к нам для хирургической подготовки: разделения спаек, удаления кист яичников, тубэктомии и так далее. И сегодня мы имеем хороший показатель: частота наступления беременности составляет 30–35 процентов.

**— Вы проходили стажировки по проблемам эндоскопической хирургии в гинекологии во Франции, Бельгии, США, Германии. Насколько отечественная эндоскопическая хирургия соответствует мировым стандартам?**

— Многие зависят от того, что мы будем сравнивать. С гордостью могу сказать, что наша хирургия ни в чем не отстает, а во многом даже опережает зарубежную. Свидетельство этому — приглашение наших специалистов в иностранные обучающие центры (Страсбург, Клермон-Ферран) в качестве преподавателей. На последнем курсе в тренинг-центре IRCAD (Страсбург) было

двенадцать преподавателей из разных стран мира, в том числе из России. Интерес к нашей работе подтверждает широкое участие в международных симпозиумах: мы по три-четыре раза в год всем отделением выезжаем с презентациями, видеодокладами.

Но ситуация с эндоскопической хирургией в целом по стране не везде благополучная: даже если в центрах закуплено оборудование, в них может не быть подготовленных кадров. Закупая оборудование, необходимо сразу обучать тех, кто будет на нем работать, — это как зерна, которые должны быть посажены в хорошую почву. А мы разбрасываем зерна в пустыне и удивляемся, почему ничего не растет. Никогда ничего не вырастет без должного ухода.

**— Помимо клинической деятельности, Вы как профессор много времени уделяете последипломному образованию врачей. Поделитесь, пожалуйста, своим мнением об изменениях, которые сегодня происходят в системе до- и последипломного медицинского образования.**

— Думаю, грядет время больших перемен. Подписана Болонская конвенция по адаптации нашего постдипломного образования к европейским нормативам. Убежден, невозможно подготовить узкого специалиста за два года. Например, постдипломное образование акушера-гинеколога в Европе длится пять лет. А что мы видим у нас? Молодой специалист проходит интернатуру и через год вынужден ехать работать гинекологом. Он даже не знает, как выглядит больная с раком яичника, как выглядит шейка матки, пораженная злокачественной опухолью. Я за такого специалиста боюсь.

Другая ситуация: доктор после института остается в ординатуре, а потом в аспирантуре. Его последипломное обучение занимает уже пять лет. За это время он может пройти важные дисциплины: онкогинекологию, детскую гинекологию, неонатологию и другое, — что позволит ему стать высококлассным специалистом. И мы можем уже за этого специалиста не краснеть. Есть ли у нас сегодня готовность перейти к обучению по новой схеме? Этим должно заниматься правительство. Конечно, такой подход потребует и соответствующей подготовки преподавателей.

Специально для *Доктор.Ру*  
Хамошина М. Б.

# Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения

А. Л. Унанян<sup>1</sup>, С. Э. Аракелов<sup>2,3</sup>, Т. Д. Гуриев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Цель обзора:** обобщение существующих представлений о неконтрацептивных (лечебных) преимуществах комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у женщин, страдающих аденомиозом.

**Основные положения.** КОК тормозят продукцию эстрогенов посредством механизма отрицательной обратной связи, обуславливая снижение эстрогениндукцированного синтеза простагландинов, уменьшение степени выраженности асептического воспалительного процесса и болевого синдрома при эндометриозе. К преимуществам КОК при аденомиозе относят также протективное действие в отношении возникновения рака яичников, эндометрия и колоректального рака.

Медикаментозную терапию аденомиоза нужно проводить с учетом необходимой продолжительности периода лечения и степени риска побочных эффектов на этапе профилактики рецидивов, что дополнительно обуславливает использование монофазных КОК.

**Заключение.** КОК являются методом выбора контрацепции у пациенток с аденомиозом. Наряду с преимуществами, характерными для всего класса препаратов, комбинация 30 мкг этинилэстрадиола с 2 мг диеногеста обладает терапевтическим потенциалом ввиду доказанных лечебных свойств диеногеста. Экономическая доступность этой комбинации повысилась с появлением на отечественном рынке контрацептива Диециклен, биоэквивалентного оригинальному препарату.

**Ключевые слова:** аденомиоз, эндометриоз, комбинированные оральные контрацептивы, диеногест, этинилэстрадиол + диеногест.

## Complicated Relationship Between Adenomyosis and Combined Hormonal Contraception

A. L. Unanyan<sup>1</sup>, S. E. Arakelov<sup>2,3</sup>, T. D. Guriyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 40, Moscow Department of Healthcare

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To summarize the current understanding of the non-contraceptive (therapeutic) benefits of combined oral contraceptives (COC) for women suffering from adenomyosis.

**Key Points:** COC inhibit estrogen production through a negative feedback loop. This decreases the estrogen-directed synthesis of prostaglandins and reduces the intensity of pain and aseptic inflammation in women with endometriosis. Another advantage of COC for women with adenomyosis is protection provided by these contraceptives against ovarian, endometrial, and colorectal cancer.

When choosing medication therapy for patients with adenomyosis, a doctor should keep in mind the duration of treatment and the risk of side effects (in cases where medications are used to prevent relapses). This is an additional rationale for using monophasic COC.

**Conclusion:** COC are the contraceptives of choice for women with adenomyosis. In addition to other class-specific advantages, a combination containing 30 µg of ethinylestradiol and 2 mg of dienogest has a potential therapeutic value, which is explained by dienogest's proven therapeutic benefits. The introduction of Dicyclen, a contraceptive bioequivalent to the original preparation, into the Russian market, improved the cost-effectiveness of this combination.

**Keywords:** adenomyosis, endometriosis, combined oral contraceptives, dienogest, ethinylestradiol and dienogest.

Генитальный эндометриоз — одна из актуальных проблем современной гинекологии. Среди трех его основных форм (аденомиоз, глубокий инфильтративный эндометриоз и кистозные формы) наиболее часто встречается аденомиоз. Несмотря на значительное число разноплановых исследований, многие вопросы патогенеза, клиники, диагностики и тактики ведения пациенток с аденомиозом остаются недостаточно решенными [1–3, 22].

Клиническая картина аденомиоза характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной активности. Углубленные комплексные исследования показали, что клиническая активность аденомиоза обусловлена особенностями

и интенсивностью процессов пролиферации и апоптоза, инвазии, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста. Форма клинической активности является, по сути, реализацией генетически детерминированной программы роста и развития эктопического эндометрия, определяемой степенью нарушения экспрессии генов, вовлеченных в генез заболевания [8, 9].

Выявленные клинико-молекулярные особенности послужили основанием для выделения двух клинико-патогенетических вариантов развития аденомиоза — активного и неактивного, — что принципиально важно для дифференцированного, патогенетически обоснованного подхода к терапии и профилактике болезни [8, 9]. Ключевые аспек-

**Аракелов Сергей Эрнестович** — к. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7. E-mail: info@gkb40.mosgorzdrav.ru

**Гуриев Таймураз Дудаевич** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: 9603526@mail.ru

**Унанян Ара Леонидович** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: 9603526@mail.ru



ты такого подхода заключаются в поиске и применении препаратов, ингибирующих неоангиогенез, пролиферацию и инвазию, контролирующих экспрессию факторов роста и индуцирующих апоптоз, т. е. воздействующих на главные звенья патогенетической цепи эндометриоза [8, 9].

По поводу аденомиоза, миомы матки и их сочетания в гинекологических стационарах выполняется до 80% оперативных вмешательств. Из них 60–90% — это радикальные операции, в том числе каждая четвертая (25%) проводится в репродуктивном возрасте, когда предпочтение следует отдавать органосохраняющим методам лечения [3].

Опытные хирурги придерживаются тезиса «лучшая операция — та, которая не сделана». Особый интерес вызывают результаты анализа свыше 6000 гистерэктомий в одном из штатов США (дооперационные диагнозы: аденомиоз, эндометриоз, миома матки, аномальные маточные кровотечения): в 18% из них данные морфологического исследования не подтвердили необходимость хирургического вмешательства, у 37% женщин не проводилось альтернативного лечения до операции [18].

Недавно Всемирным обществом по эндометриозу (World Endometriosis Society — WES) был разработан первый международный консенсус по ведению пациенток с эндометриозом, согласно которому при наличии тазовой боли после исключения других возможных причин следует рассматривать вопрос об эмпирической медикаментозной терапии [22]. Именно с такой ситуацией часто сталкивается практический врач при аденомиозе, когда хирургическое вмешательство бывает нежелательно или невозможно [1, 6, 10, 11].

Основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза с применением любого гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками. По общепризнанному мнению, гормональная терапия аденомиоза подразумевает включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, действие которых направлено на подавление факторов, стимулирующих рост и развитие эндометриодных гетеротопий в миометрии [2, 3].

Наружный эндометриоз и аденомиоз имеют ряд существенных клинико-патогенетических различий, однако им присуща одна и та же «ткань-мишень» для гормональной терапии — эктопированный эндометрий. Вектор действия системной медикаментозной терапии при наружном эндометриозе, направленной на подавление эстрогенной индукции заболевания, актуален и при аденомиозе [19].

В консенсусном заявлении WES к первой линии терапии симптомов эндометриоза отнесены НПВП и другие анальгетики, КОК и прогестагены, ко второй линии — агонисты ГнРГ с рутинным добавлением возвратной терапии препаратами для менопаузальной гормональной терапии и внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система [22]. КОК и пероральные прогестагены в непрерывном режиме признаны первым этапом терапии и в отечественных клинических рекомендациях [1, 11]. При аденомиозе выбор между ними, как правило, определяют необходимость контрацепции — показание, которым обладают КОК, — а также приемлемость использования эстрогенсодержащего препарата для конкретной пациентки. Это важно прежде всего с точки зрения предупреждения нежелательной беременности, поскольку искусственные аборт существенно повышают риск развития и прогрессирования болезни (доказательность — А). Вместе с тем следует подчеркнуть: согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2009), эндометриоз для КОК относят

к категории 1, а в отношении прогестагенов с доказанным терапевтическим и противорецидивным эффектом, прежде всего диеногеста, доказательства контрацептивного эффекта отсутствуют, что отражено и в инструкциях к препаратам [1, 4, 7, 11, 26].

Лечебно-терапевтические преимущества оральной контрацепции при эндометриозе обусловлены тем, что КОК надежно обеспечивают обратимую блокаду овуляции, тормозят продукцию эстрогенов посредством механизма отрицательной обратной связи, блокируют синтез простагландинов, уменьшая тем самым степень выраженности асептического воспаления и болевого синдрома [36].

КОК способствуют также подавлению пролиферации и стимуляции апоптоза в эутопическом эндометрии. G. F. Meresman и соавт. (2002) показали, что уже одного месяца терапии КОК достаточно, чтобы вызвать значительное снижение экспрессии гена *Ki-67* в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом по сравнению с его экспрессией в этой же ткани до назначения КОК. Кроме того, при иммуногистохимическом анализе обнаружены определенные закономерности в экспрессии вовлеченных в регуляцию процессов апоптоза генов *bax* и *bcl-2* в эндометрии после назначения КОК: увеличение экспрессии *bax* и снижение экспрессии *bcl-2*, которые считают признаками усиления апоптоза [28].

H. Jr. Maia и соавт. исследовали влияние КОК на экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста, циклооксигеназы 2 и ароматазу P-450 в эндометрии у пациенток с миомой матки в сочетании с аденомиозом и пришли к выводу, что КОК — мощный ингибитор их экспрессии [25].

В качестве эстрогенного компонента КОК содержат, как правило, этинилэстрадиол, поэтому при выборе препарата следует учитывать прежде всего особенности гестагенного компонента. Одним из наиболее активных гестагенов в составе КОК признан диеногест, приводящий эндометрий к полной секреторной трансформации, что подтверждено гистологическими исследованиями [3, 24]. Терапевтические возможности диеногеста реализуются за счет торможения неоангиогенеза, влияния на пролиферацию, экспрессию ароматазы, индуцирование апоптоза и противовоспалительную активность [13, 30]. Кроме того, диеногест подавляет экспрессию фактора роста нервов, являющегося одним из ключевых посредников генерации боли, связанной с эндометриодным процессом [29].

В систематическом обзоре данных о методах лечения эндометриоза отсутствуют сравнительные исследования эффективности монотерапии диеногестом и КОК, но отмечены доказанная эффективность КОК в купировании ряда симптомов эндометриоза, а также преимущества этого класса препаратов — доступная цена и возможность эффективной контрацепции [13].

В настоящее время накоплен положительный клинический опыт применения диеногеста (2 мг) в комбинации с этинилэстрадиолом (30 мкг) при аденомиозе [16, 24, 33, 35].

В Российской Федерации в 2014 г. был зарегистрирован еще один оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, — Диециклен (рег/уд. № ЛП-001494 от 10.02.2012, Эксэлтис Хелскеа, С.Л., Испания), биоэквивалентный оригинальному препарату [12]. Диециклен — это препарат на основе собственной субстанции с полным циклом производства в Испании. Новый контрацептив отличается также наиболее доступная стоимость, что в современных условиях особенно актуально с учетом необходимости продолжительного приема.



При отсутствии противопоказаний Диециклен может быть рекомендован в качестве контрацепции с дополнительным лечебным эффектом женщинам, страдающим аденомиозом, в течение всего репродуктивного периода. Кроме того, препарат обладает антиандрогенными свойствами и имеет соответствующие терапевтические показания при андрогензависимых дерматопатиях [5, 17].

В настоящее время особую озабоченность вызывает возможность реализации онкогенного потенциала при эндометриозном процессе. Обнаружена взаимосвязь между эндометриозом и светлоклеточным, серозным, эндометриозным раком яичников [31]. По данным А. Sayasneh и соавт. (2011), риск развития рака яичников у женщин, страдающих эндометриозом, увеличивается с одного до двух случаев на 100 женщин [32]. Анализ 45 эпидемиологических исследований, включавших 23 257 случаев рака яичников и 87 303 случая контроля, выявил, что употребление КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [14]. При этом уменьшение степени риска развития рака яичников прямо пропорционально продолжительности приема КОК [34]. Онкопротективные свойства КОК способствуют и снижению риска развития рака яичников, обусловленного мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2* [27].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, выраженные протективные свойства КОК в период их приема наблюдаются и в отношении риска развития колоректального рака [15, 20].

К преимуществам КОК относят также протективное действие в отношении риска рака эндометрия. У женщин, использующих КОК по крайней мере в течение одного года, по сравнению с женщинами, никогда их не принимавшими, на 50% снижается риск развития рака эндометрия, защитный эффект увеличивается с ростом продолжительности использования КОК и сохраняется в течение 20 и более лет после прекращения их приема [21, 24].

В то же время существуют данные о том, что риск развития рака яичников выше при аденомиозе, чем при наружном эндометриозе. Согласно результатам анализа 9842 человека-лет наблюдений в когорте эндометриоза и 36 274 человека-лет наблюдений в когорте сравнения, при эндометриозе яичников четырехкратно повышается риск развития рака яичников, а при аденомиозе пятикратно увеличивается риск рака яичников и рака эндометрия. Заслуживает особого внимания выявленный факт 13-кратного повышения риска развития колоректального рака при аденомиозе [23].

С указанных позиций становится очевидной целесообразность контрацептивного выбора при аденомиозе в пользу КОК с учетом их широких онкопротективных свойств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированные оральные контрацептивы являются методом выбора контрацепции у пациенток с аденомиозом. Весомыми аргументами в пользу их назначения при аденомиозе выступают значимое уменьшение степени выраженности большинства симптомов заболевания, а также доказанные онкопротективные свойства. Следует подчеркнуть, что медикаментозная терапия эндометриоза тормозит возможное прогрессирование его в активную форму и позволяет реализовать органосберегающую тактику. Это чрезвычайно важно, так как аденомиоз — заболевание женщины репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении менструальной и генеративной функций.

Наряду с преимуществами, характерными для всего класса препаратов, комбинация 30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста обладает терапевтическим потенциалом ввиду доказанных лечебных свойств диеногеста. Появление на отечественном рынке контрацептива Диециклен, биоэквивалентного оригинальному, позволяет расширить возможности ее использования в связи с экономической доступностью препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В., Андреева Е. Н., Аполихина И. А., Беженарь В. Ф. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. 65 с.
2. Адамьян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. 416 с.
3. Гурьев Т. Д., Сидорова И. С., Унанян А. Л. Сочетание миомы матки с аденомиозом. М.: МИА, 2012. 256 с.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата Визанна®. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_48089.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48089.htm) (дата обращения — 01.08.2015).
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Диециклен®, утвержденная МЗ РФ 18.03.2013. URL: [www.girls.rosminzdrav.ru](http://www.girls.rosminzdrav.ru) (дата обращения — 01.08.2015).
6. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.
7. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ. М., 2009. 178 с.
8. Унанян А. Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 50 с.
9. Унанян А. Л., Сидорова И. С., Козган Е. А., Демурта Т. А. и др. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 10–13.
10. Хамошина М. Б., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы // Мед. совет. 2013. № 8. С. 23–27.
11. Хамошина М. Б., Сорокина А. В., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отече-

ственных клинических рекомендаций // StatusPraesens. 2014. № 2 (19). С. 53–58.

12. A randomized, two period, crossover, open-label, singledose, comparative bioavailability study of Laboratorios Leon Farma dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets and Valette® (Reference) in healthy subjects under fasting conditions / dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets, fasting study / PMRI Study Number: 2011–2511 Laboratorios Leon Farma S. A. Report: 2011–2511 Ver. 1.
13. Andres M. P., Lopes L. A., Baracat E. C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // Arch. Gynecol. Obstet. 2015 [Epub. ahead of print].
14. Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R. et al.; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls // Lancet. 2008. Vol. 371. N 9609. P. 303–314.
15. Bosetti C., Bravi F., Negri E., La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15. N 5. P. 489–498.
16. Cockerham A. Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology // J. Midwifery Womens Health. 2012. Vol. 57. N 3. P. 212–220.
17. Complex hormonal therapy in women with acne — recommendations of the Polish Gynecological Society Expert Panel — 2011 // Ginekol. Pol. 2012. Vol. 83. N 3. P. 229–232.
18. Corona L. E., Swenson C. W., Sheetz K. H., Shelby G. et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212. N 3. P. 304.e1–7.
19. Fedele L., Bianchi S., Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 22. N 2. P. 333–339.

20. Fernandez E., La Vecchia C., Balducci A., Chatenoud L. et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. 2001. Vol. 84. N 5. P. 722–727.
21. Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P., Havrilesky L. J. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. N 11. P. 1931–1943.
22. Johnson N. P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. N 6. P. 1552–1568.
23. Kok V. C., Tsai H. J., Su C. F., Lee C. K. The Risks for Ovarian, Endometrial, Breast, Colorectal, and Other Cancers in Women With Newly Diagnosed Endometriosis or Adenomyosis: A Population-Based Study // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015. Vol. 25. N 6. P. 968–976.
24. Maia H. J., Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2008. Vol. 13. N 1. P. 17–24.
25. Maia H. Jr., Casoy J., Pimentel K., Correia T. et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies // *Contraception*. 2008. Vol. 78. N 6. P. 479–485.
26. McCormack P. L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs*. 2010. Vol. 70. N 16. P. 2073–2088.
27. McLaughlin J. R., Risch H. A., Lubinski J., Moller P.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. N 1. P. 26–34.
28. Meresman G. F., Augé L., Baraňao R. I., Lombardi E. et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 6. P. 1141–1147.
29. Mita S., Shimizu Y., Sato A., Notsu T. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. N 2. P. 595–601.
30. Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 644–648.
31. Pearce C. L., Templeman C., Rossing M. A., Lee A. et al.; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. N 4. P. 385–394.
32. Sayasneh A., Tsivos D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. ID 140310.
33. Schindler A. E. Hormonal contraceptives and endometriosis/adenomyosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. N 12. P. 851–854.
34. Siskind V., Green A., Bain C., Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer // *Epidemiology*. 2000. Vol. 11. N 2. P. 106–110.
35. Wiegratz I., Hommel H. H., Zimmermann T., Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives // *Contraception*. 2004. Vol. 69. N 1. P. 37–42.
36. Zito G., Luppi S., Giolo E., Martinelli M. et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 191967. ■

Библиографическая ссылка:

Унания А. Л., Аракелов С. Э., Гуриев Т. Д. Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения // *Доктор.Ру. Гинекология*. 2015. № 11 (112). С. 29–32.

## Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса

Е. С. Ли<sup>1</sup>, Л. М. Каппушева<sup>2,3</sup>, К. Ю. Караева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель исследования:** оценить значимость полиморфизмов генов коллагена III типа (COL3A1) и рецептора эстрогена альфа (ESR1) для исходов хирургической коррекции генитального пролапса (ГП).

**Дизайн:** проспективное наблюдательное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 58 пациенток в возрасте 35–75 лет, прооперированных по поводу ГП 2–4-й стадии. У 19 из 58 оперированных использовали сетчатые импланты. Оценивали связь эффективности лечения и встречаемости полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1. Материалом для молекулярно-генетических исследований служил биоптат задней стенки влагалища, полученный в ходе оперативного вмешательства.

**Результаты.** У 47 (81,1%) из 58 пациенток после реконструктивно-пластических операций была отмечена анатомическая состоятельность тазового дна. У 11 (18,9%) женщин после операций возникли различные варианты ГП (у 8 — рецидив, у 3 — новые варианты ГП, которые не были выявлены ранее). У одной больной ГП появился после установки импланта. У 3 женщин развился рецидив апикального пролапса. У пациенток с ГП полиморфный генотип COL3A1 имел место в 53,4% наблюдений, ESR1 — в 67,2%.

**Каппушева Лаура Магомедовна** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. E-mail: laura60@mail.ru

(Окончание на с. 33.)

При всех рецидивных формах ГП обнаружены полиморфные генотипы COL3A1 и ESR1 в различных комбинациях; при этом у 63,6% участниц, в том числе у 3 женщин с рецидивом наиболее тяжелой (апикальной) формы ГП, зафиксировано одновременное присутствие полиморфизмов двух исследованных генов. У 88,9% пациенток с ургентным, у 37,5% со стрессовым, у 66,7% с постоянным недержанием мочи и при всех случаях смешанного нарушения мочеиспускания с преобладанием ургентного и стрессового компонентов были выявлены полиморфные генотипы COL3A1 и ESR1.

**Заключение.** Можно полагать, что одновременное присутствие полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 является дополнительным фактором риска развития более тяжелых рецидивных форм ГП, в частности апикальной формы.

**Ключевые слова:** генитальный пролапс, рецидив, полиморфизмы генов, недержание мочи.

## Polymorphisms in Collagen Type III Gene and Estrogen Receptor Alpha Gene: Impact on Outcomes of Surgical Correction of Genital Prolapse

E. S. Li<sup>1</sup>, L. M. Kappusheva<sup>2,3</sup>, K. Yu. Karaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 31, Moscow Department of Healthcare

**Study Objective:** To assess the prognostic value of polymorphisms in the collagen type III gene (COL3A1) and the estrogen receptor alpha (ESR1) gene in the outcomes of surgical correction of genital prolapse (GP).

**Study Design:** This was a prospective, observational study.

**Materials and Methods:** We examined 58 patients, aged 35 to 75, who had undergone surgery for stage 2-4 GP. In 19 of the 58 patients, surgery was performed using mesh implants. The study assessed the relationship between the effectiveness of treatment and the frequency of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes. Molecular genetic testing was done on intraoperative biopsy samples taken from the posterior wall of patients' vagina.

**Study Results:** In 47 (81.1%) of the 58 patients, plastic and reconstructive surgery helped restore the normal anatomy of the pelvic floor. After surgery, different types of GP were detected in 11 (18.9%) women (relapsed prolapse in 8 women, and new types of GP, which had not been present before, in 3 women). One woman developed GP after a mesh implant had been put in. Three women had a relapse of apical prolapse. In women with GP, COL3A1 and ESR1 polymorphisms were found in 53.4% and 67.2% of cases, respectively.

All forms of GP that relapsed after surgery were associated with different combinations of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes. Overall, 63.5% of patients had polymorphisms in both studied genes. These included the 3 women who had a relapse of the most severe form of GP — apical prolapse. Polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes were detected in 88.9% of patients with urge incontinence, in 37.5% of patients with stress incontinence, in 66.7% of patients with constant incontinence, and in all women who had mixed incontinence, with urge or stress incontinence being predominant components.

**Conclusion:** These results suggest that co-existence of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes is an additional risk factor for more severe forms of GP, including apical prolapsis.

**Keywords:** genital prolapse, relapse, gene polymorphisms, urinary incontinence.

Генитальный пролапс (ГП) представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую и психологическую проблему, существенно снижает качество жизни женщины. Важно отметить, что одна треть пациенток с ГП — женщины до 30 лет [12, 32]. Проблема опущения и выпадения внутренних половых органов обусловлена не только тенденцией к увеличению распространенности и тяжести данной нозологии, но и стабильно большей частотой рецидивов после практически всех видов хирургического лечения ГП (2,3–8,8%) [1, 3, 10]. В России среди всех гинекологических заболеваний выпадения органов малого таза, нуждающиеся в хирургической коррекции, составляют 28–38,9% [1, 10]. В 6–43% случаев после гистерэктомии по поводу различных заболеваний возникает выпадение купола влагалища [2, 10, 19, 31].

Рецидивы после операции проявляются анатомо-функциональными расстройствами — вновь или впервые проявляющимся ГП и/или нарушением функции соседних органов, возникновением эрозии стенок влагалища после установки сетчатых имплантов. У 85,5% пациенток с пролапсом развиваются функциональные расстройства смежных органов:

недержание мочи (70,1%), нарушение дефекации (36,5%), диспареуния (53,3%) [14].

Рецидивные формы ГП обусловлены не только погрешностями в выполнении оперативного вмешательства, ожирением, хронически повышенным внутрибрюшным давлением, но и наличием генерализованной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и гипострогией [2–4, 10, 12, 17]. Под ДСТ подразумевают генетически детерминированную аномалию структуры межклеточного матрикса, обусловленную уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, проявляющуюся снижением прочности соединительной ткани [4, 7, 12, 17]. Высокая частота рецидивов при использовании различных методов оперативного лечения ГП стала основанием для использования синтетических имплантов, но и они, по данным литературы, могут приводить к возникновению рецидивов и образованию эрозий стенок влагалища [6, 9, 16, 24, 30].

Некоторые авторы считают, что значимой причиной рецидивов после оперативного вмешательства является ДСТ, которая ассоциируется с генами коллагена III типа (COL3A1) и рецептора эстрогена альфа (ESR1). По мнению исследо-

**Караева Кристина Юрьевна** — к. м. н., докторант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии медико-биологического факультета и кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: wallon76@mail.ru

**Ли Евгения Сергеевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31, корп. 5. E-mail: nuvola2003@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 32.)



вателей, полиморфизм гена COL3A1 может влиять на прочность и растяжимость коллагеновых волокон и тем самым изменять качество соединительной ткани [12, 22, 28, 29]. Полиморфизм гена ESR1 способен нарушать экспрессию стероидных гормонов, приводя к аномальной сборке коллагена [21, 34]. Анализ литературных данных позволил выявить наиболее перспективные полиморфизмы с точки зрения их ассоциации с ГП — полиморфные локусы rs1800255 в гене COL3A1 и rs2228480 в гене ESR1 [21, 23, 28, 29].

В литературных источниках на сегодняшний день нет исследований по сопоставлению полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 у женщин с наличием рецидивных форм ГП и их влияния на отдаленные результаты оперативного лечения. Это стало основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель работы:** оценить значимость полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 для исходов хирургической коррекции ГП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2010–2011 гг. на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Москвы (главный врач — к. м. н. О. А. Латышкевич) и на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (заведующая кафедрой — академик РАН, профессор Г. М. Савельева). Обследовали 58 пациенток в возрасте от 35 до 75 лет, поступивших для выполнения различных реконструктивно-пластических операций по поводу ГП 2–4-й стадии. Исследуемая группа была сформирована методом сплошной тематической выборки. Е. С. Ли лично курировала всех участниц исследования.

Для определения состояния тазового дна использовали Международную классификацию количественной оценки пролапса тазовых органов (Pelvic Organ Prolapse Quantification) [20].

Критерием включения служили 2-я и более стадии ГП. Критерии исключения: наличие тяжелой соматической и/или эндокринной патологии, онкологические заболевания, беременность. Никто из включенных в исследование не получал заместительную гормональную терапию. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст участниц составил 58,9 года. При этом 5,2% были в возрасте 35–39 лет, 10,3% — в возрасте 40–49 лет. Подавляющее большинство оперированных по поводу ГП были в возрасте 50 лет и старше (84,5%).

Из 58 участниц исследования 49 (84,5%) впервые подверглись хирургической коррекции тазового дна, 9 (15,5%) были оперированы по поводу рецидива ГП. При детальном анализе группы женщин с рецидивными формами пролапса выявлено, что одной пациентке ранее была выполнена манчестерская операция, одной — кольповагинопексия по методике Prolift anterior et posterior без удаления матки, остальным семи — надвлагалищная ампутация матки с последующим укреплением связочного аппарата различными способами: кольпоперинеолеваторопластика ( $n = 2$ ), сакровагинопексия ( $n = 3$ ), лигатурная цервикосуспензия ( $n = 1$ ), вентрофиксация культи шейки матки ( $n = 1$ ).

Одна из пациенток с рецидивной формой пролапса ранее перенесла три операции по устранению ГП: дважды кольпоперинеолеваторопластику, рецидивы после которой наступили соответственно через 13 лет и 3 года, и сакровагинопексию с одновременной надвлагалищной ампута-

цией матки, после которой рецидив цистоцеле произошел спустя год.

У 5 из 9 женщин с рецидивными формами ГП были признаки апикального пролапса. Сроки наступления его рецидива составили от 1 года до 15 лет: у 3 женщин рецидивы наступили спустя 11–15 лет, у двух — через 1–3 года.

При обследовании пациенток с признаками ГП обращали внимание на нарушение функции соседних органов. Для оценки типа недержания мочи использовали классификацию, разработанную комитетом стандартов Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society). Среди оперированных нами женщин у 33 (56,9%) имели место различные типы нарушения мочеиспускания: стрессовое недержание мочи — у 8 (24,2%), urgentное — у 9 (27,3%), смешанное — у 4 (12,1%), постоянное — у 3 (9,1%), затрудненное мочеиспускание — у 9 (27,3%).

Сексуально активными были 26 из 58 (44,8%) пациенток. В их числе на нарушения сексуальной функции, связанные с ГП, указали 17 (65,4%) женщин.

Известно, что ГП является частным проявлением ДСТ. В нашем исследовании сочетание ГП и малых форм недифференцированной ДСТ было выявлено у 25,9% обследованных.

Выбор вида операции определялся возрастом пациентки, стадией и типом ГП, характером сопутствовавшей гинекологической патологии, наличием или отсутствием половой жизни. Распределение обследованных по стадиям ГП и видам выполненных операций представлено в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что у 67,2% участниц реконструктивно-пластические операции выполняли с помощью собственных тканей. Синтетические импланты были использованы у 32,8% пациенток. Экстраперитонеальная кольповагинопексия 14 (73,7%) пациенткам была выполнена по методике Prolift anterior, posterior, total и 5 (26,3%) — по методике Elevate apical anterior, posterior.

У 25,9% женщин операции по устранению ГП не сопровождались удалением матки.

Всем 9 пациенткам с рецидивными формами ГП были выполнены хирургические вмешательства вагинальным доступом: фиксация и укрепление фасциальных структур и связочного аппарата собственными тканями — у 4, с использованием синтетических имплантов — у 5.

Слингвые операции по поводу стрессового недержания мочи с использованием петлевой методики TVT(0) в сочетании с операцией на тазовом дне по устранению ГП были произведены у 10,3% пациенток исследуемой группы.

В ходе хирургического вмешательства для проведения молекулярно-генетических исследований брали биоптат задней стенки влагалища. Выделение и очистку ДНК из биоптата задней стенки влагалища осуществляли с помощью коммерческого набора реактивов «ДНК/РНК» (НПФ «Литех», Россия). ПЦР, рестрикцию и визуализацию фрагментов ДНК проводили согласно стандартной методике [13] с использованием специфических праймеров (НПФ «Литех», Россия), трансиллюминатора ECX-F20.M и видеосистемы (Vilber Lourmat, Франция).

С целью определения значимости исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов rs1800255 гена COL3A1 и rs2228480 гена ESR1 в патогенезе ГП был проведен статистический анализ частот встречаемости аллелей дикого и мутантного типа по генам COL3A1 и ESR1 у обследованных пациенток. Критерий  $\chi^2$  с одной степенью свободы применяли для анализа частот встречаемости аллелей: (G) — аллель



дикого типа полиморфизмов rs1800255, rs2228480, (A) — мутантный аллель полиморфизмов rs1800255, rs2228480. Однонуклеотидные полиморфизмы rs1800255 гена COL3A1 и rs2228480 гена ESR1 представляют собой замену гуанина (G) на аденин (A). Для определения частоты встречаемости генотипов: GG — гомозигота по аллелю дикого типа, GA — гетерозиготный вариант полиморфизма, AA — гомозигота по мутантному аллелю (A) — использовали критерий  $\chi^2$  с двумя степенями свободы.

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Распределение частот генотипов всех полиморфных локусов в исследуемых группах соответствовало распределению Харди — Вайнберга. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования интраоперационные осложнения не были зарегистрированы. В послеоперационном периоде у одной (1,7%) из 58 пациенток зафиксирован инфильтрат купола влагалища после влагалищной экстирпации матки с кольпоперинеолеваторопластикой. Проведена эффективная противовоспалительная терапия. При подобных операциях существует риск возникновения воспалительных процессов, так как создаются предпосылки для развития послеоперационных осложнений [16].

Нами проведено контрольное обследование пациенток через 2–2,5 года после выполненных операций. Данные представлены на рисунке 1.

У 47 (81,0%) из 58 пациенток отмечена анатомическая состоятельность тазового дна. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у 11 (19,0%) женщин при динамическом наблюдении выявлены различные варианты ГП, при этом рецидив заболевания у ранее оперированных наступил в 8 (13,8%) случаях, варианты ГП, которых не было ранее, возникли у 3 (5,2%) пациенток.

Рецидив цистоцеле наступил у 3 (7,3%) из 41 больной, имевшей до операции цистоцеле; у двух обследованных за время наблюдения анатомические признаки цистоцеле (2–3-й степени) появились впервые. Рецидив ректоцеле наблюдали у одной пациентки из 33 (3,0%), еще у одной появились признаки ректоцеле, которого не было ранее. Рецидив энтероцеле возник у одной больной. Рецидивы апикального ГП (купола влагалища, матки) спустя 2 года после операций

выявлены у 3 (8,1%) из 37 женщин, у которых он был до операции.

У 9 из 11 пациенток с рецидивом и прогрессированием ГП в нашем исследовании были выполнены реконструктивно-пластические операции с помощью собственных тканей. При детальном анализе отдаленных результатов выявлено, что рецидив заболевания наступил у 7 (17,9%) из 39 женщин, у которых операции были произведены с использованием собственных тканей, у остальных 2 (5,1%) пациенток зафиксировано появление анатомических дефектов, которые не определялись при первом вмешательстве.

Среди оперированных с использованием сетчатых имплантов ( $n = 19$ ) рецидив ГП возник у одной (5,3%) больной в виде цистоцеле после *Prolift anterior et posterior* и у одной пациентки отмечено ректоцеле *de novo* после устранения дефекта только передней стенки влагалища (*Prolift anterior*). У 15,8% женщин после операции с использованием синтетических материалов развилась эрозия стенок влагалища. По данным отечественной литературы, число рецидивов после пластических операций с использованием собственных тканей составляет 7,1–43%, с применением сетчатых протезов — 4,7–29% в сроки наблюдения до 3 лет [4, 8, 15, 18]. По сведениям зарубежных авторов, эти цифры составляют 17,2–36,2% после

Рис. 1. Варианты генитального пролапса у женщин исследованной группы до и после реконструктивно-пластических операций ( $n = 58$ ),  $n$  (%)

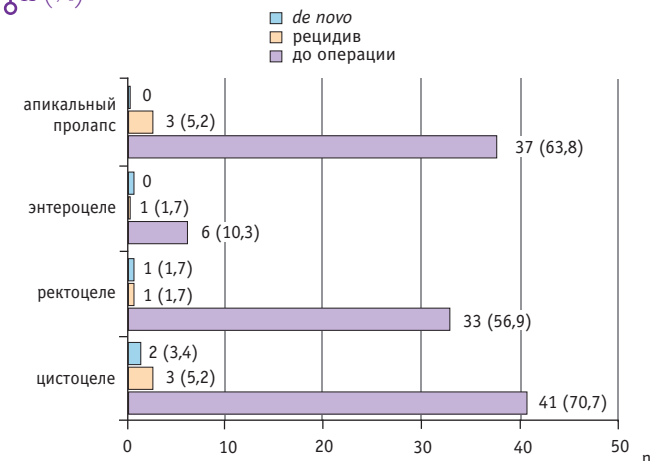


Таблица 1

Стадии генитального пролапса и виды операций у обследованных пациенток

Вид операции	Стадии генитального пролапса (Pelvic Organ Prolapse Quantification)						Всего	
	2-я		3-я		4-я		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Влагалищная экстирпация, передняя кольпоррафия, кольпоперинеолеваторопластика	0	0	19	32,8	11	18,9	30	51,7
Экстраперитонеальная кольповагинопексия с использованием сетчатых имплантов:	3	5,2	3	5,2	0	0	19	32,8
	0	0	6	10,3	7	12,1		
Передняя кольпоррафия, кольпоперинеолеваторопластика	3	5,2	0	0	0	0	3	5,2
Манчестерская операция	6	10,3	0	0	0	0	6	10,3
<b>Итого</b>	<b>12</b>	<b>20,7</b>	<b>28</b>	<b>48,3</b>	<b>18</b>	<b>31,0</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>

операций с применением собственных тканей и 3,5–12,8% при использовании синтетических имплантов [25, 33].

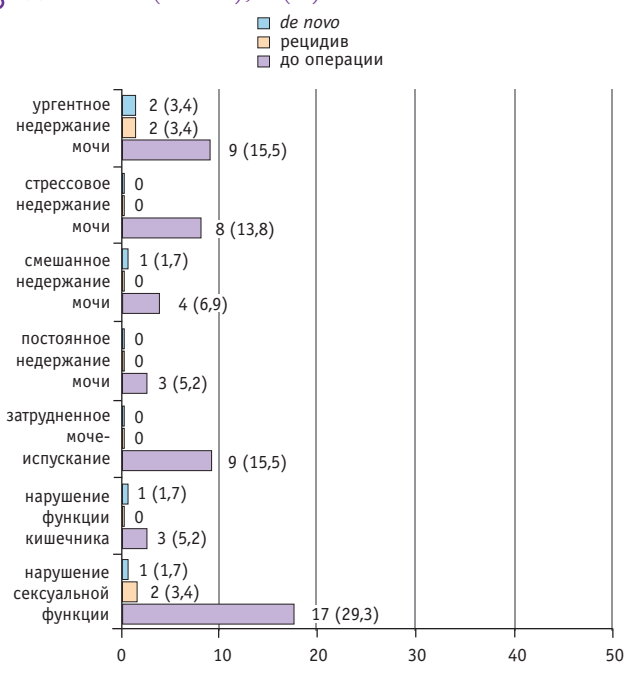
Результаты нашего исследования выявили возникновение рецидива ГП у 17,9% пациенток после реконструктивно-пластических операций с использованием собственных тканей и у 5,3% после вмешательств с применением сетчатых имплантов. Более подробный анализ видов рецидива опущения тазовых структур показал, что рецидив апикального пролапса развился у пациенток, оперированных с использованием собственных тканей.

Оперативное лечение у 81,0% женщин было эффективным. У 19,0% участниц нашего исследования функциональное состояние не улучшилось: у 3,4% пациенток это было связано с рецидивом апикального пролапса, у 8,6% — с недержанием мочи, у 1 (1,7%) пациентки появились признаки констипации, у 3 из 26 (11,5%) — нарушения половой функции. Одна участница, несмотря на рецидив апикального пролапса, не отмечала ухудшение качества жизни и жалоб не предъявляла. Данные представлены на рисунке 2.

Дизурию до операции наблюдали у 33 (56,9%) из 58 пациенток: у 24 (41,4%) — недержание мочи различного генеза, у 9 (15,5%) — затрудненное мочеиспускание. После оперативного устранения ГП у 31 из этих 33 женщин жалобы исчезли. После хирургического устранения стрессового недержания мочи мочеиспускание восстанавливалось в течение первых двух суток. Послеоперационных осложнений после уретропексии в нашем исследовании не выявлено.

У 2 (3,4%) пациенток сохранились явления ургентного недержания мочи, у 3 (5,2%) появились симптомы недержания мочи: у 2 женщин — ургентного, у одной — смешанного типа (сочетание ургентного и стрессового компонентов). Эти пациентки перенесли влагалищную экстирпацию матки с последующей кольпорафией (n = 2), кольповагинопексию с использованием сетчатых имплантов (n = 1). Полученные данные не противоречат результатам исследований, проведенных ранее другими авторами [22, 26, 36–38].

Рис. 2. Клинические проявления симптомов, сопутствующих генитальному пролапсу, в динамике (n = 58), n (%)



У всех 3 (5,2%) пациенток с жалобами на затрудненную дефекацию и констипацию до операции после оперативного лечения наступило клиническое улучшение. У одной (1,7%) больной из 58 выявлены впервые возникшие затруднения акта дефекации после влагалищной экстирпации матки с последующей передней и задней кольпорафией.

Анализируя влияние оперативного вмешательства на половую жизнь, мы отметили, что после операций с использованием сетчатых имплантов появляется риск развития эрозий стенок влагалища, вызванных наличием инородного материала (3,8–11,9%), что приводит к ухудшению качества жизни пациенток вследствие диспареунии (9,0–17,3%). Это подтверждают некоторые авторы [5, 10, 27]. В нашем исследовании эрозия стенок влагалища возникла у 3 (15,8%) из 19 женщин, диспареуния ввиду наличия данного дефекта — у 2 (10,5%) пациенток.

У 17 обследованных пациенток до операции имели место сексуальные нарушения, связанные с ГП. После экстраперитонеальной кольповагинопексии с использованием сетчатых имплантов 3 женщины отметили ухудшение половой функции, у 2 из 3 пациенток оно было связано с формированием эрозии стенок влагалища.

В ходе статистического анализа частот встречаемости аллелей и полиморфизмов генов COL3A1 (rs1800255) и ESR1 (rs 2228480) установлено, что 53,4% пациенток — носительницы полиморфного генотипа COL3A1, частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ESR1 составила 67,2%.

При анализе частот встречаемости полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 у 15 пациенток с косвенными признаками ДСТ обнаружено, что полиморфный генотип ESR1 имел место в 9 (60,0%) наблюдениях, полиморфный генотип COL3A1 — у 2 (13,3%) женщин. Сочетание полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 выявлено у 2 (13,3%) пациенток. Среди женщин без ДСТ полиморфизмы исследованных генов были обнаружены в 52% наблюдений.

Нами проведено сопоставление отдаленных результатов операций и полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1. Данные представлены в таблице 2, откуда видно, что у 63,6% пациенток при рецидивных формах ГП после выполненных операций выявлено наличие одновременно полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1. У всех женщин с апикальной формой ГП после операции обнаружено сочетание полиморфизмов исследуемых генов. У участниц нашего исследования полиморфный генотип ESR1 выявлен в 27,3%, COL3A1 — в 9,1% случаев. Наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 у женщин без рецидивов ГП описано нами ранее [11].

Мы провели сопоставление вышеописанных типов недержания мочи с наличием полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 (табл. 3).

Согласно данным таблицы 3, ургентное недержание мочи до операции было у 9 пациенток, из них у 8 выявлено наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1: GA-генотип COL3A1 — у 1, ESR1 — у 3, сочетание COL3A1 и ESR1 — у 4. Смешанный тип недержания мочи с наличием стрессового и ургентного компонентов установлен у 3 женщин, у 2 из них одновременно присутствовали генотипы GA в генах COL3A1 и ESR1. У пациентки с недержанием мочи по смешанному типу, развившимся после операции, установлено одновременное наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1.

Нами впервые проведено исследование по обнаружению генетических детерминант как факторов риска развития рецидивов ГП. Работ по изучению полиморфизмов вышеуказанных генов у пациенток с рецидивными формами опущения тазовых

Таблица 2

Характер осложнений у оперированных пациенток и частота встречаемости полиморфных генотипов

Полиморфные генотипы (GA, AA)	Рецидивы генитального пролапса										Всего	
	апикальный пролапс				опущение стенок влагалища							
	выпадение купола влагалища		после манчестерской операции		цистоцеле 2–3-й степени		ректоцеле 2-й степени		энтероцеле			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ген коллагена III типа + ген рецептора эстрогена альфа	2	18,2	1	9,1	3	27,3	1	9,1	0	0	7	63,6
Ген коллагена III типа	0	0	0	0	1	9,1	0	0	0	0	1	9,1
Ген рецептора эстрогена альфа	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1	1	9,1	3	27,3
<b>Итого</b>	<b>2</b>	<b>18,2</b>	<b>1</b>	<b>9,1</b>	<b>5</b>	<b>45,4</b>	<b>2</b>	<b>18,2</b>	<b>1</b>	<b>9,1</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>

Таблица 3

Характер недержания мочи до операции с учетом полиморфных генотипов

Тип недержания мочи	Полиморфный генотип (GA, AA)			Итого (% от числа женщин с определенным типом недержания мочи)
	коллаген III типа	рецептор эстрогена альфа	коллаген III типа + рецептор эстрогена альфа	
Стрессовое (n = 8)	0	2	1	3 (37,5)
Ургентное (n = 9)	1	3	4	8 (88,9)
Постоянное (n = 3)	0	1	1	2 (66,7)
Смешанное:				
• стрессовое + ургентное (n = 3)	1	0	2	3 (100,0)
• стрессовое + постоянное (n = 1)	0	0	0	0
<b>Итого (% от 24)</b>	<b>2 (8,3)</b>	<b>6 (25,0)</b>	<b>8 (33,3)</b>	<b>16 (66,7)</b>

структур в литературе на сегодняшний день нет. Отсутствуют и данные по изучению полиморфизмов COL3A1 у женщин с недержанием мочи при ГП. Имеются сведения о низкой экспрессии гена COL3A1 у пациенток с недержанием мочи на фоне ГП [35]. J. N. Corni и соавт. (2011) не выявили взаимосвязи полиморфизма гена ESR1 с недержанием мочи всех типов [23].

Обобщая вышесказанное, можно предположить, что генотип GA полиморфизмов rs1800255 в гене COL3A1 и rs2228480 в гене ESR1 может являться дополнительным фактором риска, а также выступать в качестве одного из предикторов развития рецидивных форм апикального ГП и ургентного недержания мочи.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результатом реконструктивно-пластических операций с точки зрения анатомических изменений может быть как развитие рецидивов тех проявлений пролапса, которые были опера-

тивно устранены ранее, так и прогрессирование заболевания в виде появления новых симптомов.


У пациенток с рецидивными формами генитального пролапса (ГП) и при ургентном недержании мочи наблюдаются полиморфные генотипы коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа и их сочетание. Можно полагать, что одновременное присутствие полиморфизмов этих генов является дополнительным фактором риска развития более тяжелых рецидивных форм ГП, в частности апикальной формы. Выявление данных полиморфизмов может быть использовано в качестве прогностического теста для выделения группы риска рецидивов ГП.

Использование генетических маркеров для прогноза развития рецидивных форм ГП и возникновения недержания мочи после операции с целью определения алгоритма ведения пациенток является перспективным направлением научного поиска.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Адамьян Л. В., Смольнова Т. Ю., Банин В. В. Роль «тканевого фенотипа» в развитии гинекологических заболеваний // Пробл. репродукции. 2007. № 4. С. 6–11.  
 2. Айламазян Э. К., Беженарь В. Ф., Цуладзе Л. К., Цыпурдеева А. А. и др. Возможности реконструктивно-пластических операций на тазовом дне с использованием системы Prolift // Журн. аку-

шерства и женских болезней. 2007. Т. 57. Спецвыпуск: Новые технологии в акушерстве и гинекологии: тезисы докладов 3-й междунар. конференции. С. 189–190.  
 3. Буянова С. Н., Савельев С. В., Петрова В. Д., Шойбонов Б. Ж. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 5. С. 15–18.

4. Гаспарян С. А., Афанасова Е. П., Стариченко Л. В. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий // Журн. акушерства и женских болезней. 2009. № 4. С. 37–41.
5. Гвоздев М. Ю., Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Пушкарь Д. Ю. Отдаленные результаты экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift): проспективное исследование // Эндоскоп. хирургия. 2012. № 5. С. 8–18.
6. Глухов Е. Ю., Плотко Е. Э., Мамин Э. Л., Хаятин В. Н. Опыт применения синтетических материалов в хирургии генитального пролапса и стрессового недержания мочи // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008. Спецвыпуск. С. 14–15.
7. Довгалев Р. В., Бенюк В. А., Никонюк Т. Р. Факторы риска в прогнозировании и диагностике пролапса гениталий // Таврический медико-биологический вестн. 2012. Т. 15. № 2. С. 88–92.
8. Долгих Т. А. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 13 с.
9. Коршунов М. Ю., Сазыкина Е. И. Имплантируемые материалы в реконструктивной хирургии // Акушерство и гинекология. 2007. № 4. С. 15–19.
10. Краснополский В. И., Попов А. А., Абрамян К. Н., Пушкарь В. Ю. и др. Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии с применением сетчатых протезов: результаты многоцентрового исследования // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010. № 6. С. 53–57.
11. Ли Е. С., Бехбудова Л. Х., Караева К. Ю., Карева Е. Н. и др. Полиморфизм генов коллагена 3-го типа и рецептора эстрогена-альфа у женщин с пролапсом гениталий // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 4. URL: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-4/25115> (дата обращения — 15.09.2015).
12. Мамаева А. В. Клиническое прогнозирование и возможности профилактики постгистерэктомиического пролапса гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007. 22 с.
13. Новые ферменты для новых технологий. Протоколы. URL: <http://russia.sibenzyme.com/service/protocols> (дата обращения — 15.09.2015).
14. Попов А. А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 178 с.
15. Радзинский В. Е., Дурандин Ю. М., Гагаев Ч. Г., Токтар Л. Р. и др. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: МИА, 2009. 336 с.
16. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Хамошина М. Б., Салимова Л. Я. и др. Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 89–94.
17. Смольнова Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 57 с.
18. Чечнева М. А. Рациональная концепция комплексного обследования женщин с синдромом тазовой десценции и мочевого инконтиненцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 49 с.
19. Ashton-Miller J. A., De Lancey J. O. L. Functional anatomy of the female pelvic floor // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1101. P. 266–296.
20. Bump R. C., Mattiasson A., Vø K., Brubaker L. P. et al. The standartization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction // Am. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175. N 1. P. 10–17.
21. Chen H. Y., Chung Y. W., Lin W. Y., Wang J. C. et al. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2008. Vol. 103. N 1. P. 55–58.
22. Chen J., Zhu L., Lang J. H., Shi H. H. et al. Prospective study on total pelvic reconstruction surgery with Proxima in the treatment of pelvic organ prolapsestage III // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012. Vol. 47. N 9. P. 664–668.
23. Cornu J. N., Merlet B., Cussenot O., Cancel-Tassin G. et al. Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways // World J. Urol. 2011. Vol. 29. N 2. P. 239–242.
24. George A., Mattingly M., Woodman P., Hale D. Recurrence of prolapse after transvaginal mesh excision // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 19. N 4. P. 202–205.
25. Hu C. D., Chen Y. S., Yi X. F., Ding J. X. et al. Comparison outcomes of three surgical procedures in treatment of severe pelvic organ prolapse and analysis of risk factors for genital prolapse recurrence // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011. Vol. 46. N 2. P. 94–100.
26. Humalajärvi N., Aukee P., Kairaluoma M. V., Stach-Lempinen B. et al. Quality of life and pelvic floor dysfunction symptoms after hysterectomy with or without pelvic organ prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 182. P. 16–21.
27. Jacquelin B., Cosson M. Complications of vaginal mesh: our experience // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. N 8. P. 893–896.
28. Jeon M. J., Chung S. M., Choi J. R., Jung H. J. et al. The relationship between COL3A1 exon 31 polymorphism and pelvic organ prolapse // J. Urol. 2009. Vol. 181. N 3. P. 1213–1216.
29. Kluivers K. B., Dijkstra J. R., Hendriks J. C., Lince S. L. et al. COL3A1 2209G > A is a predictor of pelvic organ prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. N 9. P. 1113–1118.
30. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 30. N 4. P. 1004–1014.
31. Martins K. de F., de Jármy-DiBella Z. I., da Fonseca A. M., Castro R. A. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. N 7. P. 1325–1328.
32. Mathlouthi N., Ben Ayed B., Dhoubi M., Chaabene K. et al. Genital prolapse in young women: a study of risk factors // Tunis Med. 2011. Vol. 89. N 7. P. 627–631.
33. Nacheva A., Kovachev S., Markov V., Spasov P. et al. Richters sacrospinous ligament fixation and its place in current gynecology // Akush. Ginekol. (Sofia). 2014. Vol. 53. N 2. P. 21–24.
34. Soldano S., Montagna P., Brizzolara R., Sulli A. et al. Effects of estrogens on extracellular matrix synthesis in cultures of human normal and scleroderma skin fibroblasts // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1193. P. 25–29.
35. Song Y., Hong X., Yu Y., Lin Y. Changes of collagen type III and decorin in paraurethral connective tissue from women with stress urinary incontinence and prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2007. Vol. 18. N 12. P. 1459–1463.
36. Sun Z. J., Zhu L., Lang J. H., Hua K. Q. et al. Prospective multi-center study in “Xiehe” pelvic floor reconstruction surgery for severe pelvic organ prolapse // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011. Vol. 46. N 8. P. 564–569.
37. Tsai C. P., Hung M. J., Shen P. S., Chen G. D. et al. Factors that affect early recurrence after prolapse repair by a nonanchored vaginal mesh procedure // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 53. N 3. P. 337–342.
38. Wang F. M., He C. N., Song Y. F. Prospective study of transobturator mesh kit (Prolift™) in pelvic reconstructive surgery with vaginal hysterectomy after 3 years follow-up // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. N 2. P. 355–359. 

Библиографическая ссылка:

Ли Е. С., Каппушева Л. М., Караева К. Ю. Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 32–38.



# Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза

Н. В. Артымук<sup>1</sup>, О. А. Тачкова<sup>1</sup>, Л. Н. Данилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Кемеровский областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой

**Цель обзора:** представить современные сведения о возможностях медикаментозного контроля эндометриоза.

**Основные положения.** Результаты доступных в настоящее время контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему остаются комбинированные оральные контрацептивы. Прогестины представляют разумную, приемлемую альтернативу.

**Заключение.** Пероральное применение диеногеста в дозе 2 мг/сут как при консервативной терапии, так и после проведенного хирургического вмешательства является безопасным и эффективным методом лечения пациенток с эндометриозом в соответствии с зарегистрированными в Российской Федерации показаниями.

**Ключевые слова:** эндометриоз, медикаментозная терапия, диеногест.

## Medication Control of Endometriosis: Current Options

N. V. Artyuk<sup>1</sup>, O. A. Tachkova<sup>1</sup>, L. N. Danilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical Academy

<sup>2</sup> L. A. Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center

**Objective of the Review:** To describe current methods to control endometriosis through medication therapy.

**Key Points:** Available data obtained from controlled clinical studies suggest that, despite the absence of approved indications, continuous treatment with combined oral contraceptives remains the first-line therapy for patients who suffer from pain caused by endometriosis. Progestins are a reasonable and acceptable alternative.

**Conclusion:** Oral dienogest 2 mg/day both as a conservative treatment and after surgery is a safe and effective therapeutic option for patients with endometriosis; in the Russian Federation, these uses are approved indication for dienogest.

**Keywords:** endometriosis, medication therapy, dienogest.

Эндометриоз является хроническим эстрогензависимым заболеванием, которое поражает около 10% женщин репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 25–30 лет [13, 23, 32, 35, 38, 48].

Эндометриозидные очаги могут разрастаться вне матки, в том числе в яичниках и других органах малого таза. Эти повреждения вызывают хроническую воспалительную реакцию, которая может привести к образованию рубцовой ткани и спаек [19]. У каждой четвертой женщины с эндометриозом наблюдаются симптомы дисменореи, предменструальная боль, диспареуния и хроническая усталость [7, 42]. Эндометриоз может нарушать функцию кишечника или мочевого пузыря, до 50% женщин с данным заболеванием страдают бесплодием [17, 45].

Тем не менее клинические проявления эндометриоза могут варьировать в широких пределах, многие женщины с эндометриозом могут не иметь никаких симптомов болезни [14]. Не установлено четкой взаимосвязи между степенью эндометриозидных поражений и симптомами [18].

Исследования качества жизни у пациенток с эндометриозом показывают, что проявления заболевания влияют на многие аспекты жизни женщины, в том числе на работу, получение образования, социальные взаимоотношения [16]. При усугублении клиники эндометриоза отмечается снижение качества жизни. Установлено, что у женщин, страдающих

эндометриозом, производительность труда снижена на 38%, что объясняется прежде всего уменьшением эффективности работы при наличии синдрома тазовой боли [33].

В исследовании R. P. Sepulcri и соавт. (2009) показано, что 87% женщин с эндометриозом страдают депрессивными симптомами, 88% из них — тревогой. Тяжесть симптомов тревожности коррелирует с интенсивностью боли [41].

Эндометриоз сегодня представляет собой значительное экономическое бремя для семьи и общества. Задержка в диагностике, высокая частота госпитализаций, необходимость хирургических процедур, случаи сопутствующих заболеваний делают эндометриоз более дорогостоящей проблемой общественного здоровья, чем другие хронические заболевания, такие как мигрень, болезнь Крона и т. д. [29].

В настоящее время однозначный подход к лечению эндометриоза отсутствует [39]. По мнению Американского общества репродуктивной медицины, эндометриоз должен рассматриваться как хроническая болезнь, требующая пожизненного плана лечения с целью максимально использовать медикаментозные методы и избежать повторных хирургических вмешательств [36]. Хирургическое вмешательство включает абляцию эндометриозидных поражений, удаление эндометриозидных кист, разделение спаек, что может уменьшить боль и восстановить фертильность. Однако даже хорошо выполненный оперативный этап не дает полного изле-

**Артымук Наталья Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов». 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artymuk@gmail.com

**Данилова Лариса Николаевна** — заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л. А. Решетовой». 650056, г. Кемерово, пр-т Октябрьский, д. 22. E-mail: artymuk@gmail.com

**Тачкова Ольга Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artymuk@gmail.com

чения: без медикаментозной терапии частота рецидивов достигает 40–50% в течение 5 лет. Применение лекарственных препаратов уменьшает риск рецидива [39]. Поэтому в настоящее время не вызывает сомнений необходимость комплексного подхода к лечению больных эндометриозом. Двухэтапная схема (деструкция очагов эндометриоза с последующей медикаментозной терапией) является патогенетически оправданной. Результаты исследования М. И. Ярмолинской (2009) показали, что после лапароскопической коагуляции очагов эндометриоза у 42,9% женщин с овариальной недостаточностью происходит восстановление овуляторного менструального цикла, однако без гормональной терапии через 1–1,5 года у 56,3% из них вновь отмечается овариальная недостаточность [3].

Анализ литературных данных о современных способах терапии эндометриоза свидетельствует о том, что существующие методы далеки от совершенства и не обеспечивают достижения стойких клинических эффектов и научно доказанных положительных результатов. Разработка новых методов лечения эндометриоза возможна только с учетом патогенетических вариантов течения заболевания [2]. При эндометриозе используется широкий спектр гормональных препаратов: гестагены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ (аГнРГ). Однако эффективность его лечения не всегда предсказуема. Между тем хорошо известно, что своевременное назначение адекватной терапии позволяет значительно улучшить качество жизни и сохранить репродуктивную функцию пациенток. В последние годы установлено, что результативность лечения эндометриоза может определяться также генетическими факторами, в частности функциональным состоянием генов, контролирующих активность ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и лекарственных препаратов [2].

В последнее время для лечения эндометриозной болезни наиболее широко применяются аГнРГ [9]. По мнению некоторых авторов, сочетанное применение аГнРГ с противовоспалительным иммуномодулятором из группы гидрофталатов при наружном генитальном эндометриозе характеризуется большим снижением уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови, чем монотерапия аГнРГ [2]. Однако из-за выраженных эстрогендефицитных побочных эффектов (приливы, сухость во влагалище, остеопороз и др.) применение аГнРГ ограничено. Актуальным является поиск новых препаратов для лечения эндометриоза, которые не имели бы выраженных побочных эффектов [10].

В работе К. Chwalisz и соавт. (2005) показана эффективность применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для лечения эндометриоза [10].

В настоящее время для лечения тазовой боли, обусловленной эндометриозом, широко применяются НПВП. Проведены исследования, показавшие их эффективность, однако многие авторы не считают эти исследования убедительными [5, 39], НПВП невозможно применять длительно. В единичных работах изучена эффективность электроакупунктуры для купирования болевого синдрома при эндометриозе [50].

Большие перспективы, по мнению некоторых авторов, связаны с применением ингибиторов ароматазы у пациенток с эндометриозом, не реагирующих на рутинное гормональное лечение [31], но и при использовании этих препаратов возможны неприятные для женщин побочные эффекты. Кроме того, в Российской Федерации ингибиторы ароматазы в настоящее время не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза.

По данным Г. Д. Погосян (2009), применение антагонистов ГнРГ существенно уменьшает частоту дисменореи средней и тяжелой степени. С точки зрения автора, антагонист ГнРГ цетрореликс является препаратом выбора ввиду его наиболее высокой результативности при тазовых болях и диспареунии, в то время как аГнРГ (бусерелин) предпочтителен при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом [1].

Существуют исследования, посвященные применению антигестагена мифепристон при эндометриозе. Показано, что мифепристон и аГнРГ гозерелин (Золадекс) сходны по клинической эффективности в составе комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза. Однако частота и тяжесть побочных эффектов при лечении аГнРГ (50%) в 2 раза выше, чем при применении антигестагена (29%) [2].

В большом количестве исследований изучена эффективность применения КОК у пациенток с эндометриозом [12, 39, 40, 47, 49]. В последний систематический обзор L. Wu и соавт. (2013) включены 15 исследований с участием женщин после консервативного и хирургического лечения эндометриоза (1850 пациенток). У получавших после хирургического лечения терапию КОК частота ремиссии была значительно выше (OR = 2,55; 95%-й ДИ: 1,68 (3,86);  $p < 0,00001$ ), а частота рецидивов — ниже (OR = 0,31; 95%-й ДИ: 0,22 (0,45);  $p < 0,00001$ ). Не установлено статистически значимых различий в частоте наступления беременности у женщин с бесплодием между группой пациенток, применявших КОК, и группой женщин, получавших только хирургическое лечение или другие гормональные препараты. У женщин, которые применяли КОК, гестринон, мифепристон или аГнРГ, отсутствовали статистически значимые различия в частоте рецидивов эндометриоза. Пациентки, получавшие КОК, имели меньше побочных эффектов по сравнению с теми, кто использовал другие гормональные препараты [49].

Ранее другими авторами также указывалось, что медикаментозное лечение при эндометриозе не улучшает фертильность [26, 37]. Таким образом, результаты доступных на сегодняшний день контролируемых исследований показали, что препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему являются КОК, используемые непрерывно. КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, хотя в большинстве стран это показание для них не одобрено из-за отсутствия качественных клинических испытаний. По той же причине практические руководства могут предложить ограниченное число схем применения КОК при эндометриозе. Клинический опыт показывает, что КОК могут быть использованы у многих женщин для долгосрочной терапии эндометриоза. Но общая проблема долгосрочных непрерывных схем применения КОК — прорывные маточные кровотечения. Решением этой проблемы, вероятно, является периодическая их отмена [39].

Прогестины с пероральным и парентеральным путями введения, а также имплантаты используются в лечении эндометриоза на протяжении десятилетий [39].

Большое количество качественных исследований посвящено изучению эффективности левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) при лечении эндометриоза [8, 15, 20, 24, 27]. В настоящее время доказано, что введение ЛНГ-ВМС уменьшает боль, обусловленную эндометриозом [8, 20, 24, 27]. Введение ЛНГ-ВМС при ректовагинальном эндометриозе уменьшает болевой синдром и размеры повреждений ректовагинальной перегородки [15]. ЛНГ-ВМС также не имеет зарегистрированного показания для лечения эндометриоза, хотя входит в первую

линию терапии в большинстве международных клинических рекомендаций по ведению женщин с эндометриозом после оперативного лечения.

Однако для многих препаратов этой группы не доказана эффективность в контролируемых клинических испытаниях. Прогестины, одобренные для лечения эндометриоза в разных странах, различаются. Ярким примером является медроксипрогестерона ацетат (Депо-SubQ Провера 104™, компания Pfizer, Нью-Йорк), который утвержден в последнее время Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration) США для лечения эндометриоза. В Европе этот препарат внесен в черный список в связи с возможностью потери костной ткани [39].

У многих женщин непрерывное применение прогестинов эффективно для лечения боли и других симптомов эндометриоза. Тем не менее некоторые прогестины приводят к положительному результату при эндометриозе только при высоких дозах, а это может увеличить вероятность побочных эффектов, таких как нарастание веса и андрогенные проявления, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Диеногест (Визанна) представляет собой синтетический оральный прогестаген с уникальными фармакологическими свойствами для лечения эндометриоза. Структурная формула диеногеста в сравнении с прогестероном представлена на рисунке.

Фармакологически диеногест представляет собой комбинацию преимуществ 19-норпрогестинов и препаратов прогестерона. Связывание диеногеста с эстрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами незначительно. В отличие от других 19-норпрогестинов, он не проявляет андрогенных эффектов и скорее обладает антиандрогенными свойствами, типичными для дериватов прогестерона, которые связаны с минимальными изменениями в липидном и углеводном обмене. Диеногест почти полностью абсорбируется и обладает высокой биодоступностью при пероральном применении, сходной с таковой у других 19-норпрогестинов. Относительно короткий период полураспада (10 часов) означает отсутствие риска аккумуляции при введении повторных доз. Более 85% дозы диеногеста, полученного перорально, выводится с мочой в течение 24 часов [39].

Диеногест подавляет эндометриоидные очаги путем влияния на различные биологические механизмы. Он умеренно подавляет секрецию гонадотропинов, что приводит к незначительному снижению продукции эстрадиола. При постоянном применении диеногест оказывает гипоэстрогенное и гиперпрогестагенное локальное эндокринное воздействие, приводящее к децидуализации эндометриальной ткани с последующей атрофией эндометрия. В экспериментальной модели эндометриоза диеногест демонстрирует антипролиферативный, противовоспалительный и антиангиогенный эффекты [39]. В настоящее время доказано, что он снижает

пролиферацию, экспрессию ароматазы и ангиогенез и повышает апоптоз при эндометриозе [30].

Экспериментальное исследование, проведенное в Японии, показало, что индукция декорина диеногестом, вероятно, играет ключевую роль в подавлении эндометриоза благодаря антипролиферативному эффекту и остановке клеточного цикла продукцией p21 человеческих эктопических и аутопических эндометриальных клеток [34].

Диеногест хорошо изучен в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и одобрен для монотерапии эндометриоза в Европе, Японии, Австралии и Сингапуре. Он имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона и в дозе 2 мг/сут только незначительно подавляет уровень эстрадиола [39]. Лечение диеногестом хорошо переносится: в 80% случаев против 58% при использовании норэтиндрона ацетата [46].

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях доказана эффективность диеногеста в купировании тазовых болей у женщин с подтвержденным эндометриозом [28].

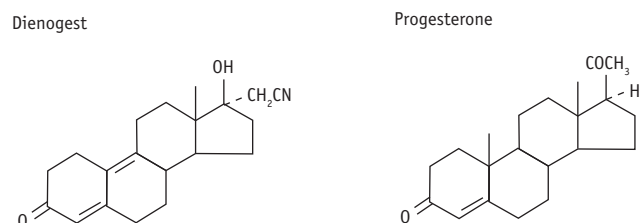
В 24-недельном рандомизированном исследовании T. Strowitzki и соавт. (2010, 2012) показано, что диеногест так же эффективен в отношении облегчения болей, обусловленных эндометриозом, как агНРГ лейпролида ацетат [43, 44]. В проспективном многоцентровом исследовании M. Cosson и соавт. (2002), где проводилось сравнение с трипторелином, доказана сходная эффективность диеногеста в лечении эндометриоза после лапароскопической хирургии при значительно меньших побочных эффектах [11].

Эффективность и безопасность диеногеста подтверждены во время длительного лечения (в течение 52 месяцев). Диеногест, как правило, хорошо переносился и не считался связанным с клинически значимыми андрогенными эффектами. При его использовании отмечалось значительно меньше гипоэстрогенных эффектов, чем при применении агНРГ [39].

Диеногест в дозе 20 мг/сут не оказывает клинически значимого действия на функции надпочечников и щитовидной железы, электролитный баланс, гемопоз, липидный обмен, ферменты печени, уровни глюкозы и инсулина. Ни в одном случае не зарегистрированы менопаузальные или нежелательные андрогензависимые эффекты. Показано, что применение диеногеста связано с увеличением количества аномальных маточных кровотечений, но это в целом хорошо переносится пациентками, частота и интенсивность кровотечений со временем снижаются. После прекращения лечения диеногестом менструальный цикл, как правило, восстанавливается. Таким образом, пероральное применение диеногеста является эффективным, хорошо переносимым вариантом долгосрочной терапии эндометриоза [39]. Определенные ограничения при этом могут быть обусловлены его контрацептивными свойствами и стоимостью [6].

В исследовании J. Kitawaki и соавт. (2011) 38 женщин с эндометриозом получали лечение агНРГ в течение 4–6 месяцев с последующим назначением диеногеста в дозе 1 мг/сут на протяжении 12 месяцев. При этом доза диеногеста повышалась до 1,5 или 2 мг/сут, когда возникало неконтролируемое маточное кровотечение (у 33 женщин). Еще 33 женщины получали лечение только диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 12 месяцев. Уменьшение болевого синдрома было значительным в обеих группах и не имело значимых различий. Показано, что при приеме 1 мг диеногеста в сутки сохраняется как минимум в течение 12 месяцев эффект агонистов в отношении облегчения тазовой боли, обусловлен-

Рис. Структурная формула диеногеста в сравнении с прогестероном





ной эндометриозом, и уменьшается количество нерегулярных маточных кровотечений, которые случаются в начале приема диеногеста [22]. Ранее J. Kitawaki и соавт. (2008) показали эффективность низких доз даназола и оральных контрацептивов в сохранении эффекта агонистов в отношении ассоциированных с эндометриозом тазовых болей [21].

В литературе представлено описание эффективного лечения глубокого инфильтративного эндометриоза у 38-летней женщины путем назначения диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 16 месяцев. Исходно у пациентки был эндометриодный узел мочевого пузыря размером 3,3 см, подтвержденный при цистоскопии, и имелось образование в заднем своде влагалища размером 2,6 см. Женщина страдала гематурией, дизурией, дисменореей. После проведенного лечения образования значительно (более чем на 50%) уменьшились, а симптомы были купированы. Таким образом, диеногест может быть вариантом медикаментозного лечения молодых женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом, особенно в случае отказа от хирургического лечения [4].

U. Leone Roberti Maggiore и соавт. (2014) описан случай успешного лечения диеногестом 32-летней пациентки с эндометриозом мочевого пузыря и недержанием мочи [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом того, что каждой пациентке с эндометриозом требуется выработка индивидуального плана ведения с планированием хирургического вмешательства (при необходимости) и медикаментозного лечения, обладающего максимальной эффективностью, незначительными побочными эффектами и сохраняющего возможность реализовать репродуктивную функцию, необходимо очень тщательно выбирать препараты для терапии эндометриоза. Современные препараты

обладают разной степенью эффективности и безопасности, но большинство из них невозможно применять длительно, поэтому следует оценивать соотношение рисков и пользы выбранного класса лекарственных средств.

Результаты доступных на сегодняшний день контролируемых исследований показывают, что препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему являются комбинированные оральные контрацептивы, используемые непрерывно. Прогестины представляют разумную, приемлемую альтернативу и также относятся к терапии первой линии. У женщин с ректовагинальным и колоректальным эндометриозом следует отдавать предпочтение норэтистерона ацетату в низкой дозе. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) обладают высокой эффективностью, но лекарственные средства этой группы целесообразно рассматривать в качестве терапии второй линии по причине их значительных побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются, однако доказательства их эффективности в облегчении тазовой боли, связанной с эндометриозом, неубедительны. Такие средства, как антагонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы, иммуномодуляторы, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, видимо, очень перспективны, но на данном этапе нет достаточных доказательств, чтобы поддержать их внедрение в повседневную клиническую практику [51].

Таким образом, в настоящее время безопасным и эффективным методом первой линии у пациенток с эндометриозом с зарегистрированными в Российской Федерации показаниями является пероральное назначение диеногеста в дозе 2 мг/сут как при консервативной терапии, так и после проведенного хирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Позосян Г. Д. Гормональная реабилитация больных эндометриозом яичников после хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
2. Шорохова М. А. Клинико-патогенетическое обоснование применения антигестагена в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
3. Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2009. 349 с.
4. Agarwal S., Fraser M. A., Chen I., Singh S. S. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. Vol. 41. N 2. P. 309–313.
5. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Apr. 15 (2): CD004753.
6. Bizzarri N., Remorgida V., Leone Roberti Maggiore U., Scala C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. N 13. P. 1889–1902.
7. Bourdel N., Alves J., Pickering G., Ramilo I. et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. N 1. P. 136–152.
8. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Mar. 10 (3): CD009590.
9. Brown J., Pan A., Hart R. J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Dec. 8 (12): CD008475.
10. Chwalisz K., Perez M. C., Demanno D., Winkel C. et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26. N 3. P. 423–438.
11. Cosson M., Querleu D., Donnez J., Madelenat P. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 4. P. 684–692.
12. Davis L., Kennedy S. S., Moore J., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Jul. 18 (3): CD001019.
13. Eskenazi B., Warner M. L. Epidemiology of endometriosis // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997. Vol. 24. N 2. P. 235–258.
14. Fagervold B., Jenssen M., Hummelshoj L., Moen M. H. Life after a diagnosis with endometriosis — a 15 years follow-up study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009. Vol. 88. N 8. P. 914–919.
15. Fedele L., Bianchi S., Zanonato G., Portuese A. et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. N 3. P. 485–488.
16. Fourquet J., Gao X., Zavala D., Orengo J. C. et al. Patients report on how endometriosis affects health, work, and daily life // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. N 7. P. 2424–2428.
17. Holoch K. J., Lessey B. A. Endometriosis and infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 53. N 2. P. 429–438.
18. Huntington A., Gilmour J. A. A life shaped by pain: women and endometriosis // *J. Clin. Nurs.* 2005. Vol. 14. N 9. P. 1124–1132.
19. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D'Hooghe T. et al.; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. N 10. P. 2698–2704.
20. Kim M. L., Seong S. J. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2013. Vol. 56. N 2. P. 67–75.
21. Kitawaki J., Ishihara H., Kiyomizu M., Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. N 6. P. 1831–1835.



22. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment forendometriosis-associated pelvic pain // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. N 2. P. 212–216.
23. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L., Harris H. R. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. N 4. P. 500–516.
24. Lan S., Ling L., Jianhong Z., Xijing J. et al. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis // *J. Int. Med. Res.* 2013. Vol. 41. N 3. P. 548–558.
25. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management // *Int. Urogynecol. J.* 2015. Vol. 26. N 1. P. 159–162.
26. Lessey B. A. Medical management of endometriosis and infertility // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. N 6. P. 1089–1096.
27. Lockhat F. B., Emembolu J. O., Konje J. C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. N 3. P. 789–793.
28. McCormack P. L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs.* 2010. Vol. 70. N 16. P. 2073–2088.
29. Mirkin D., Murphy-Barron C., Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13. N 3. P. 262–272.
30. Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 644–648.
31. Muñoz-Hernando L., Muñoz-Gonzalez J. L., Marqueta-Marques L., Alvarez-Conejo C. et al. Endometriosis: alternative methods of medical treatment // *Int. J. Womens Health.* 2015. N 7. P. 595–603.
32. Nasir L., Bope E. T. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis // *J. Am. Board Fam. Pract.* 2004. Vol. 17 (Suppl.). P. S43–47.
33. Nnoaham K. E., Sivananthan S., Hummelshoj L. et al. Global study of women's health: A multi-centre study of the global impact of endometriosis // *Human Reproduction.* 2010. Vol. 25 (Suppl. 1). P. i9–11.
34. Ono Y. J., Terai Y., Tanabe A., Hayashi A. et al. Decorin induced by progesterone plays a crucial role in suppressing endometriosis // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 223. N 2. P. 203–216.
35. Pluchino N., Freschi L., Wenger J. M., Streuli I. M. Innovations in classical hormonal targets for endometriosis // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015. Dec. 8.
36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. N 5 (Suppl.). P. S260–269.
37. Pritts E. A., Taylor R. N. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2003. Vol. 32. N 3. P. 653–667.
38. Rogers P. A., DHooghe T. M., Fazleabas A., Gargett C. E. et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. N 4. P. 335–346.
39. Schindler A. E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis // *Int. J. Womens Health.* 2011. N 3. P. 175–184.
40. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives // *Minerva Ginecol.* 2010. Vol. 62. N 4. P. 319–329.
41. Sepulcri R. de P., do Amaral V. F. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 142. N 1. P. 53–56.
42. Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A. et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. N 3. P. 538–545.
43. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T. et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 117. N 3. P. 228–233.
44. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. N 3. P. 633–641.
45. Tremellen K., Thalluri V. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. N 6. P. 1498–1499.
46. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study // *Fertil. Steril.* 2015. Dec. 8, pii: S0015-0282(15)02092-0.
47. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. N 2. P. 159–170.
48. Vitonis A. F., Vincent K., Rahmioglu N., Fassbender A. et al.; WERF EPHeC Working Group. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. N 5. P. 1223–1232.
49. Wu L., Wu Q., Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Vol. 29. N 10. P. 883–890.
50. Zhang X., Li W. Efficacy on endometriosis treated with electroacupuncture // *Zhongguo Zhen Jiu.* 2015. Vol. 35. N 4. P. 323–326.
51. Zito G., Luppi S., Giolo E., Martinelli M. et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain // *Biomed. Res. Int.* 2014. N 2014. Art. ID: 191967. ■

Библиографическая ссылка:

Артымук Н. В., Тачкова О. А., Данилова Л. Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза // *Доктор.Ру. Гинекология.* 2015. № 11 (112). С. 39–44.

# Возможности фитотерапии в современной гинекологии<sup>1</sup>



Ледина Антонина Виталиевна — д. м. н., врач клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов

Многие женщины репродуктивного возраста страдают от болей в молочных железах, примерно у двух третей из них боли носят циклический характер и расцениваются как один из ведущих симптомов предменструального синдрома. В таких случаях возникновение масталгии может быть обусловлено скрытой формой гиперпролактинемии. У трети женщин масталгия не имеет циклического характера и возникает во время беременности, в результате травмы, мастита, тромбоза и ряда других причин. У 16–32% пациенток, получающих гормональные контрацептивы, менопаузальную гормональную терапию, отмечаются боли в молочных железах, которые снижают приемлемость использования этих методов терапии и качество жизни женщин.

От 5 до 22% женщин, страдающих масталгией, нуждаются в лечении, направленном на уменьшение боли [4, 5]. Рекомендуется использовать поддерживающее белье, придерживаться специальной диеты с пониженным содержанием жира и повышенным — углеводов, принимать антиэстрогены, НПВП, гормональные, допаминергические и некоторые другие препараты. Однако возникающие побочные эффекты ограничивают применение большинства лекарственных средств.

Допаминергическими и пролактинингибирующими свойствами обладают выделенные из растения *Vitex agnus castus* бициклические детерпены. Экстракт *Vitex agnus castus* является действующим веществом препарата Циклодинон, применяемого для лечения нарушений менструального цикла, циклической масталгии, других симптомов предменструального синдрома, и одним из компонентов Мастодинона, используемого для лечения как циклической, так не связанной с менструальным циклом масталгии. В качестве симптоматического средства Мастодинон может применяться для терапии фиброзно-кистозной мастопатии, при нарушениях менструального цикла и/или бесплодии, вызванных недостаточностью желтого тела. Препарат принимают внутрь по 30–40 капель или 1 по таблетке 2 раза в день не менее 3 месяцев без перерыва в период менструации.

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России было проведено постмаркетинговое, неконтролируемое, сравнительное, про-

Рис. 1. Интенсивность масталгии в ходе лечения препаратом Мастодинон по цифровой аналоговой шкале, баллы (n = 60) [1, 2].

\*  $P < 0,05$

Цель исследования: изучить эффективность препарата Мастодинон при купировании масталгии, обусловленной применением комбинированных оральных контрацептивов, без их отмены

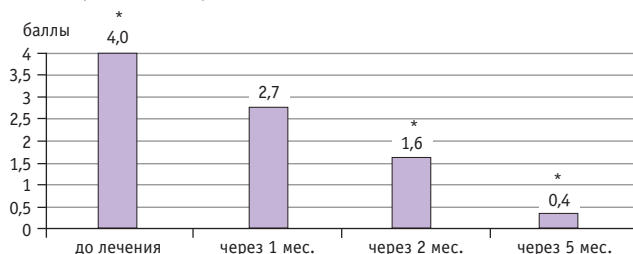


Рис. 2. Фитотерапия при лечении женщин различного возраста [3]



Предменструальный синдром  
Климактерический синдром  
Масталгия и мастодиния  
Нарушения менструального цикла  
Воспалительные заболевания

спективное (в параллельных группах), рандомизированное, моноцентровое клиническое исследование, целью которого стало изучение эффективности препарата Мастодинон для купирования масталгии, обусловленной применением КОК, у 60 женщин репродуктивного возраста (рис. 1). По результатам исследования были сделаны выводы о безопасности этого препарата и о том, что применение Мастодинона снижает интенсивность масталгии, появившейся в результате приема КОК.

Фитопрепараты, созданные на основе экстракта растения *Vitex agnus castus* (Циклодинон, Мастодинон), могут быть рекомендованы для лечения масталгии, возникающей на фоне приема КОК или являющейся симптомом предменструального синдрома (рис. 2).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение экстрактом *Vitex agnus castus* // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2012. № 1 (69). С. 13–19.
2. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2011. Т. 13. № 5. С. 66–69.
3. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Эффективность лечения масталгии, возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, препаратом экстракта *Vitex*

*agnus castus* // Акушерство и гинекология. 2011. № 7 (1). С. 63–67.

4. Chang G., Song E., Jia W., Qin L. et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia // Arch. Surg. 2006. Vol. 141. N 1. P. 43–47.

5. Pruthi S., Wahner-Roedler D. L., Torkelson C. J., Cha S. S. et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study // Altern. Med. Rev. 2010. Vol. 15. N 1. P. 59–67. ■

<sup>1</sup> По материалам XIV межрегиональной научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «ВСЕ о здоровье женщины» (Кисловодск, 16–17 октября 2015 г.). — Примеч. ред.

## Фолаты и беременность: современный взгляд на проблему

*О значении для беременных женщин правильного питания с полноценным содержанием микронутриентов, о роли фолатов в благоприятном течении беременности и их влиянии на здоровье новорожденного мы беседуем с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Омского государственного медицинского университета Еленой Николаевной Кравченко и Ольгой Юрьевной Цыганковой.*

*Кравченко Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.*



*Цыганкова Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.*

**— Наш разговор будет о питании во время беременности и влиянии компонентов пищи на развитие плода. Расскажите, пожалуйста, о микронутриентах.**

— Полноценное питание во время беременности имеет большое значение, поскольку оно обеспечивает энергетические потребности организма матери, формирует субстрат для развития новых тканей плода, а также создает энергетический резерв для лактации.

Качество питания зависит от адекватной обеспеченности макроэлементами (содержание в живых организмах более 0,001%) и микронутриентами (содержание менее 0,001%). К первым относят основные составляющие пищи (белки, жиры и углеводы), ко вторым — витамины. Эти биологически значимые элементы поступают в организм преимущественно с пищей. Макро- и микронутриенты являются

незаменимыми компонентами питания человека, поскольку они необходимы для обеспечения многочисленных биохимических реакций в организме.

Дефицит микронутриентов может стать одной из причин дефектов развития в антенатальном периоде: от гипотрофии легкой степени до тяжелых аномалий развития плода. Микронутриенты являются физиологически и химически активными веществами, которые не синтезируются в организме и не накапливаются впрок, а значит должны поступать регулярно, в полном наборе и в количествах, соответствующих физиологической потребности человека. Помимо недостаточного поступления, факторами возникновения дефицита микронутриентов, в том числе фолиевой кислоты, являются курение, хронические стрессы, различные соматические заболевания, а также осложнения беременности, прежде всего ранний токсикоз.

С течением беременности калорийность суточного рациона должна увеличиваться. Со второго триместра ее следует повышать на 350 килокалорий в сутки, достигая в среднем 2550 килокалорий. Накоплены данные о снижении частоты пороков развития нервной трубки плода, врожденных пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем у детей, матери которых получали во время беременности витамины в виде витаминно-минеральных комплексов. Беременным рекомендуется принимать поливитаминные комплексы при невозможности соблюдения сбалансированной диеты, вегетарианстве или сопутствующих заболеваниях (сахарном диабете, гипотиреозе, патологии желудочно-кишечного тракта).

**— Ольга Юрьевна, сейчас широко обсуждается значение фолатов для благоприятного течения беременности и здоровья новорожденного.**

### Какие функции выполняют фолаты в организме и почему так необходимо их полноценное потребление?

— Известно, что фолаты участвуют в синтезе аминокислот (в том числе глицина, метионина, гистидина) и нуклеиновых кислот, в обмене холина, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонина, мелатонина, дофамина). Они являются производными фолиевой кислоты и синтезируются в незначительных количествах микрофлорой кишечника для ее собственных нужд. Фолиевая кислота (химическое наименование — птерилглутаминовая кислота) относится к витаминам группы В. Термин «фолаты» используют для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной молекулой L-глутамата или более. С недостатком фолиевой кислоты связывают развитие депрессий, прежде всего у женщин в пери- и постменопаузе.

Давно известно, что организм использует фолаты для роста клеток и для обезвреживания гомоцистеина. На клеточном уровне фолаты принципиально важны для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК (то есть для поддержки структуры генома). Доказано, что использование фолиевой кислоты в составе витаминных комплексов или в виде монопрепарата в 2–2,5 раза по сравнению с плацебо снижает частоту пороков развития нервной трубки плода, а также уменьшает частоту пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем, конечностей, желудочно-кишечного тракта.

Поступающие с пищей фолаты в печени восстанавливаются до тетрагидрофолата, производным которого является 5,10-метилтетрагидрофолат, а он, в свою очередь, участвует в биосинтезе нуклеотидов, необходимых для образования ДНК и РНК. Основным фолатным метаболитом является 5-метилтетрагидрофолат, представляющий собой источник метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Благодаря 5-метилтетрагидрофолату утилизируется избыточный гомоцистеин и происходит восстановление его в метионин. При фолатном голоде или нарушении обмена этих веществ накопление гомоцистеина создает угрозу развития эндотелиопатии, гиперкоагуляции, тромбоза и возникновения тяжелых акушерских осложнений.

Для трансформации фолатов в активные формы и утилизации гомоцистеина необходим фермент мети-

лентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), функционирование которого зависит не только от достаточного количества кофакторов, но и от полноценности генов, кодирующих этот фермент. В том случае, если индивид является гомозиготным носителем мутации гена, кодирующего MTHFR, эффективность работы фермента снижается до 35% от нормы. Последствиями гомозиготного носительства у женщин являются дефицит фолатов и возможный риск врожденных пороков развития.

Применение препаратов фолиевой кислоты (метафолина — соединения кальция и 5-метилтетрагидрофолата), которые метаболизируются без участия MTHFR, становится альтернативой для пациентов с мутацией гена, кодирующего этот фермент. Для обеспечения организма беременной женщины оптимальным количеством фолатов рекомендуется частично заменить препараты фолиевой кислоты метафолином.

Метафолин (кальциевая соль метилтетрагидрофолиевой кислоты) — молекула, идентичная фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека. Эта активная форма лишена многих недостатков, типичных для предшественников фолиевой кислоты: обладает высокой биодоступностью, не угнетает активность натуральных киллеров и не маскирует симптомы В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. Полиморфизм гена MTHFR (кодирующего ключевой фермент метаболизма фолатов) имеет значительную частоту в общей популяции, это диктует необходимость применения метафолина для предотвращения фолатзависимых заболеваний.

### — Ольга Юрьевна, скажите, пожалуйста, каковы же возможные последствия дефицита фолатов?

— Понятие фолиевого дефицита традиционно ассоциируется с фолиеводефицитной анемией, которая признана Всемирной организацией здравоохранения специфической нозологией (код диагноза по МКБ-10 — D52). Но связь между приемом фолиевой кислоты, уровнями фолатов в крови и риском онкологических заболеваний двунаправленна: онкологический риск повышается как при дефиците, так и при избытке фолиевой кислоты. С биохимической точки зрения фолиевый дефицит сопровождается понижением уровней фолатов в сыворотке крови и в эритроцитах. Референсные значения совокупности всех форм фолатов

в сыворотке крови составляют 7,2–15,4 нг/мл (иммуноферментный метод). Основные формы фолатов в крови — метилтетрагидрофолат и метилентетрагидрофолат, которые составляют до 90% всех фолатов крови.

Обеспеченность фолиевой кислотой и фолатами определяет физиологическое деление и нормальный рост клеток. Хронический дефицит фолатов может иметь такие далеко идущие последствия, как преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш, преждевременная отслойка плаценты, врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и нервной систем плода. Оказалось, что дополнительный прием фолиевой кислоты в количестве 400 мкг в день в течение 4 недель до зачатия и 12 недель беременности снижает риск развития врожденных пороков сердца на 26%, а дефектов сердечной перегородки — на 40%.

Важна также роль фолатов в формировании новых кровеносных сосудов маточно-плацентарного ложа. Помимо дефекта нервной трубки плода дефицит фолиевой кислоты становится причиной таких осложнений беременности и родов, как анемия, тромбоцитопения, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение, преэклампсия, мертворождение, гипотрофия и недоношенность, а также пороки развития конечностей и органов зрения у ребенка. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития. Основа этой патологии — приобретенная гипергомоцистеинемия, сопровождающая дефицит витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты.

### — Елена Николаевна, можно ли каким-то образом обогатить рацион беременных, чтобы предотвратить дефицит фолатов?

— Высокое содержание фолатов характерно для разнообразных пищевых продуктов. Наиболее богаты фолатами дрожжи, печень, темно-зеленые листовые овощи, бобы и пшеничные проростки. Среди других источников можно назвать яичный желток, свеклу, апельсиновый сок, хлеб из цельнозерновой муки.

Необходимо учитывать, что избыток фолиевой кислоты так же опасен, как ее дефицит. Учеными описан «фолиевый парадокс» — состояние, когда избыток фолиевой кислоты приводит к сниже-



нию содержания эндогенных фолатов. Чрезмерное (в дозе выше 1000 мкг в сутки) потребление во время беременности фолиевой кислоты повышает риск избыточной массы тела при рождении, а также риск развития ожирения у детей в будущем. У взрослых есть данные о связи избытка фолиевой кислоты с риском онкологических заболеваний и когнитивных нарушений.

— **Елена Николаевна, но существуют ведь нормы потребления фолатов? Каковы клинические показания к применению препаратов, содержащих фолиевую кислоту?**

— Потребление фолатов измеряется в микрограммах пищевого фолатного эквивалента: 1 мкг потребляемого с пищей натурального фолата равен примерно 0,6 мкг фолата (в виде полиглутамата), полученного в форме пероральных лекарственных препаратов. Суточная физиологическая потребность взрослого человека и беременной женщины в первые 20 недель беременности составляет 400 мкг в сутки, а во второй половине беременности суточная потребность в фолатах возрастает на 50% — до 600 мкг; кормящим женщинам рекомендовано потребление 500 мкг фолатов в день. Верхний предел физиологической потребности — 1000 мкг в сутки. Данные стандарты регламентированы документом МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Клинические показания к применению препаратов фолиевой кислоты: дефицит фолатов, мегалобластическая анемия, железодефицитная, апластическая, постгеморрагическая анемия, анемия вследствие интоксикации, лучевой болезни, лейкопении различной этиологии.

Общеизвестна необходимость приема препаратов фолиевой кислоты в период прекоцепции у женщин репродуктивного возраста. Однако если

учесть, что вследствие полиморфизма гена 5-метилтетрагидрофолатредуктазы в популяции фолаты усваиваются только у каждой второй женщины, актуальной становится дотация активной формы метафолина со 100%-й биологической доступностью.

— **Известно, что важным компонентом питания беременных являются полиненасыщенные жирные кислоты. Ольга Юрьевна, расскажите о их роли в развитии ребенка.**

— После рождения поступление длинноцепочечной полиненасыщенной жирной кислоты класса омега 3 (ДГК) к ребенку от матери зависит не только от уровня потребления ее с пищей, но и в значительной степени от запасов кислоты в организме матери, сформировавшихся во время беременности и даже до зачатия.

Наряду с арахидоновой кислотой, ДГК — основной строительный материал клеточных мембран головного мозга и зрительного анализатора плода и новорожденного, она играет важнейшую роль в проведении импульсов в ЦНС и формировании органа зрения. ДГК имеет исключительное значение для роста и развития мозга плода и новорожденного, формирования мыслительной деятельности (понимания, восприятия, решения задач). Она накапливается в мембране нейронов мозга ребенка, особенно в последнем триместре беременности и в течение первых нескольких месяцев после рождения.

Хорошим пищевым источником ДГК является жирная рыба (лосось, сельдь, скумбрия). Однако для восполнения необходимых запасов этого важного нутриента количество потребляемой ДГК должно быть значительным, поэтому в ряде ситуаций целесообразен прием препаратов, ее содержащих, например препаратов Фемибион Наталкер I и II, в состав которых входит легкоусвояемая форма фолиевой кислоты (200 мкг метафолина).

— **Елена Николаевна, какие препараты фолиевой кислоты, разрешенные к применению у беременных, Вы считаете наиболее актуальными?**

— Перечень препаратов, в составе которых имеется фолиевая кислота, достаточно обширен. К применению во время беременности разрешены как монопрепараты фолиевой кислоты, так и различные витаминно-минеральные комплексы. На мой взгляд, одними из наиболее рациональных и сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, позволяющими в достаточной степени обеспечить потребность беременных и кормящих женщин в микронутриентах, являются препараты Фемибион Наталкер I и II немецкой компании Merck. В этих комплексах в оптимальном количестве содержатся витамины групп B, C, E, PP, йод и фолаты. Активная форма фолиевой кислоты, которую содержат Фемибион Наталкер I и II (200 мкг метафолина), позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. В состав препарата Фемибион Наталкер II входят также 200 мг докозагексаеновой кислоты — ω3-полиненасыщенной жирной кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина E.

Фемибион Наталкер I рекомендует к применению для прегравидарной подготовки в течение 12 недель до зачатия и в первые 13 недель беременности. С 13 недель применяются тот же комплекс и ДГК в виде мягкой желатиновой капсулы (Фемибион Наталкер II). Результаты исследований подтверждают, что использование (даже не во все время беременности) фолиевой кислоты в виде метафолина и прием ДГК обеспечивают профилактику пороков развития плода и способствуют рождению здорового ребенка.

Специально для **Doctor.Ru**  
Елисова О. В.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. Б., Зайцев А. Л., Карпов О. И. Особенности применения лекарственных средств при беременности и лактации: учебное пособие для слушателей системы последипломного образования. М.: Медицина, 2005. 314 с.
2. Громова О. А. Витамины и минералы у беременных и кормящих матерей / РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. М., 2007. 140 с.
3. Мальцева Л. И. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин // Эффект. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 20–28.

4. Мальцева Л. И., Павлова Т. В. Генетические аспекты гестоза // *Практ. медицина*. 2011. № 6 (11). С. 7–11.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. рекомендации № МР 2.3.1.2432-08. URL: <http://www.niit.ru/doc/bank01/doc113/doc.htm> (дата обращения — 15.09.2015).
6. Bergen N. E., Jaddoe V. W., Timmermans S., Hofman A. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study // *BJOG*. 2012. Vol. 119. N 6. P. 739–751.

7. Capacci S., Mazzocchi M., Shankar B., Traill B. *The triple burden of malnutrition in Europe and Central Asia: a multivariate analysis.* Geneva: FAO, 2013. 16 p.
8. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.* Washington, DC: National Academies Press, 2006. 560 p.
9. Jacobs E. T., Thompson P. A., Martinez M. E. *Diet, gender, and colorectal neoplasia // J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. N 8. P. 731–746.
10. Koletzko B., Cetin I., Brenna J. T.; *Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids.* *Dietary fat intakes for pregnant and lactating women // Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. N 5. P. 873–877.
11. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Pietrzik K. *Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. N 1. P. 156–161.
12. Moos M. K., Dunlop A. L., Jack B. W., Nelson L. et al. *Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age // Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. N 6. Suppl. 2. P. S280–289.
13. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H., Selhub J. *Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. N 6. P. 1733–1744.
14. Osrin D., Vaidya A., Shrestha Y., Baniya R. B. et al. *Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial // Lancet.* 2005. Vol. 365. N 9463. P. 955–962.
15. Patterson D. *Folate metabolism and the risk of Down syndrome // Downs Syndr. Res. Pract.* 2008. Vol. 12. N 2. P. 93–97.
16. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. *Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet.* 2010. Vol. 49. N 8. P. 535–548.
17. Salerno P., Bianchi F., Pierini A., Baldi F. et al. *Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // Ann. Ig.* 2008. Vol. 20. N 6. P. 519–530.
18. Sethi K. D., Mehta S. H. *A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don't know // Am. J. Manag. Care.* 2012. Vol. 18. N 5. P. 83–88.
19. Surén P., Roth C., Bresnahan M., Haugen M. et al. *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children // JAMA.* 2013. Vol. 309. N 6. P. 570–577.
20. *Tracking progress on child and maternal nutrition: a survival and development priority.* N. Y.: UNICEF, 2009. 125 p.
21. Van Beynum I. M., Kapusta L., Bakker M. K., den Heijer M. et al. *Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. N 4. P. 464–471.
22. Van Guelpen B. *Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007. Vol. 67. N 5. P. 459–473.
23. Williams P. J., Bulmer J. N., Innes B. A., Broughton Pipkin F. *Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. N 6. P. 1148–1153.
24. Wolff T., Witkop C. T., Miller T., Syed S. B. *Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. N 9. P. 632–639. ■

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК	— ацетилсалициловая кислота	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИЛ	— интерлейкин	OR	— odds ratio (отношение шансов)
ИМТ	— индекс массы тела		