

5. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>. – Date of access: 13.12.2020.

## **ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В ПРЕОДОЛЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯЧНИКОВ**

**Ганчар Е. П., Кажина М. В.**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм нормогонадотропной недостаточности яичников, которая составляет 80 %, а по некоторым данным, 90 % всех форм гиперандрогенемии. Встречаемость СПКЯ в структуре ановуляторного бесплодия достигает 70-75 % [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями СПКЯ являются увеличение яичников с множественными антравальными фолликулами, ановуляция, нарушение менструального цикла по типу олиго-менореи, избыток мужских половых гормонов в крови, гирсутизм. Принцип лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ, заключается в восстановлении овуляции. В современной литературе появились сообщения об успешном применении ингибиторов ароматазы при ановуляторном бесплодии, в том числе и при СПКЯ. Ароматаза является микросомальным цитохромом Р450, гемопротеинсодержащим энзимным комплексом, который катализирует превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Ингибиторы ароматазы обеспечивают блокаду продукции эстрогенов, стимулируя по принципу отрицательной обратной связи секрецию гонадотропинов и, как следствие, фолликулогенез в яичниках [2, 3].

**Цель.** Изучить эффективность применения ингибитора ароматазы – летrozола для лечения бесплодия у женщин с СПКЯ.

**Методы исследования.** Под нашим наблюдением находилась 63 женщины с СПКЯ в возрасте от 23 до 37 лет (средний возраст  $30,1 \pm 1,4$  года) с длительностью бесплодия от 2 до 12 лет (в среднем  $4,3 \pm 1,2$  года). У всех пациентов ановуляция подтверждена гормональными и ультразвуковыми методами. Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 20,5 до 27,5 и в среднем составил  $25,2 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>. Нарушение менструального цикла по типу олиго-менореи было у 65 (89%) пациентов с СПКЯ, вторичная аменорея отмечалась у 12 (16,4%) пациентов. Первичным бесплодием страдали 58 (79,5%), вторичным 15 (20,5%) женщин. Длительность бесплодия в среднем составила  $35,3 \pm 6,0$  мес. 12 (19,1%) из 63 пациенток нигде не лечились, 46 (73%) женщин получали только консервативное лечение, 5 (7,9%) – консервативное и хирургическое лечение. Количество безуспешных циклов с индукцией овуляции кломифеном составило  $4,2 \pm 0,4$ . У 8 (12,7%) обследованных пациенток была подтверждена резистентность к кломифену. Всем женщинам с це-

лью исключения трубного бесплодия была проведена проверка проходимости маточных труб с помощью гистеросальпингографии или хромогидротубации при лапароскопии. У всех женщин гормональное лечение СПКЯ было отменено за 4 месяца до включения в протокол. Обследование мужчин сводилось к однократному анализу спермы, при оценке фертильности которой использовались соответствующие параметры ВОЗ. Критериями исключения явились: сахарный диабет, ожирение или дефицит массы тела, гипотиреоз, пролактинсекретирующая аденома гипофиза, гиперандrogenемия надпочечникового происхождения, системные заболевания. Гормональное обследование включало определение в крови ЛГ, ФСГ, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), общего тестостерона, а также андростендиона, свободного тестостерона, эстрадиола иммуноферментным методом на 2-3 и 8-9 день менструального цикла. УЗИ органов малого таза проводили вагинальным датчиком (7,5 МГц). Оценивали количество и размеры лидирующих фолликулов на 8, 12 и 14 день менструального цикла. Во II-ой фазе цикла определяли наличие желтого тела.

Всем женщинам проводили стимуляцию овуляции по следующей схеме. Стимуляция начиналась на 3-й день после спонтанного или индуцированного прогестероном менструального цикла. Начальная доза летrozола составила 2,5 мг в сутки в течение 5 последовательных дней. В последующем в зависимости от ответа яичников в предыдущем цикле доза препарата оставалась прежней при подтвержденной овуляции или увеличивалась до 5,0 мг в сутки. Поддержку 2-ой фазы проводили натуральным микронизированным прогестероном или дидрогестероном.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На фоне индукции овуляции летрозолом у 3 (4,5%) женщин отмечены диспепсические явления в виде тошноты и однократной рвоты в первый день приема летрозола. Серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата, ни у одной пациентки не было отмечено.

Согласно полученным данным средняя продолжительность времени достижения фолликулом предовуляторной стадии развития составила  $13,2 \pm 0,2$  дня. Признаки преждевременной лютеинизации фолликула при УЗИ обнаружены в одном случае. Средний диаметр доминантного фолликула на 12-14 день менструального цикла у женщин с подтвержденной овуляцией составил  $18 \pm 1,5$  мм.

Восстановление овуляторного цикла было достигнуто у 38 (52,1%) женщин. Всего при индукции овуляции летрозолом наступило 28 беременностей (38,4% в расчете на число женщин). У 1 (1,4%) женщины имело место многоплодие (двойня). Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках наблюдалось у 2 (2,7%) пациентов. У 11 (17,5%) женщин сохранялся ановуляторный цикл в трех курсах стимуляции летрозолом. Применение летрозола оказалось эффективным у 5 из 8 женщин, резистентных к кломифену. В циклах с применением ле-

трозола мы не отмечали резко выраженной мультифолликулярной реакции и, как следствие, не зарегистрировали ни одного случая синдрома гиперстимуляции яичников.

У женщин, применяющих летrozол в дозе 5 мг в сутки, наблюдалось достоверное увеличение ФСГ и ЛГ на 8-9 день цикла ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Уровень эстрadiола в сыворотке крови на 8-9-й день цикла был значительно ниже, чем на 2-3-й день ( $p < 0,05$ ). Содержание тестостерона в сыворотке крови в результате приема летрозола повышалось ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. – Уровень гонадотропинов и половых стероидных гормонов в сыворотке крови женщин с СПКЯ на фоне применения летрозола (Ме, (25;75%))

Показатель	2-3 день менструального цикла	8-6 день менструального цикла
ЛГ МЕ/л	8,6 (8,2-9,0)	15,9 (14,9-16,3)*
ФСГ МЕ/л	5,5 (5,2-5,8)	8,8 (8,2-9,4)*
Общий тестостерон (нмоль/л)	1,8 (1,6-2,0)	3,7 (3,2-4,3)*
Св. тестостерон (пмоль/л)	8,8 (7,7-10,0)	11,4 (9,2-13,6)
ДГЭА-С (нмоль/л)	6,1 (5,6-6,6)	7,0 (6,4-7,6)
Эстрadiол (пмоль/л)	161,1 (153,9-168,3)	121,3 (114,2-128,1)*

Примечание: \* различия статистически значимые –  $p < 0,05$

Принято считать, что избыточный уровень андрогенов у женщин с СПКЯ является ведущей причиной атретического превращения фолликулов и ановуляции. Устранение гиперандrogenемии с помощью диатермокautеризации яичников восстанавливает овуляцию. В нашем исследовании применение летrozола приводило к повышению содержания андрогенов в крови и одновременно стимулировало рост доминантного фолликула. Это дает основание считать, что гиперандrogenемия не является ведущей причиной нарушения фолликулогенеза при СПКЯ. Уменьшение уровня эстрadiола в крови под влиянием летrozола запускает механизм обратной связи, что сопровождается усилением продукции гонадотропинов гипофизом. Это подтверждается увеличением уровня гонадотропинов в крови под влиянием летrozола в нашем исследовании. Усиление секреции ФСГ, вероятно, и определяет рост и развитие доминантного фолликула под воздействием летrozола.

#### **Выводы.**

1. Применение ингибитора ароматазы летrozола индуцирует овуляцию у 52,1 % женщин с СПКЯ.
2. Беременность на фоне приема летrozола наступила у 38,4% пациенток.
3. У большинства пациенток с СПКЯ летrozол стимулирует монофолликулярный ответ и не приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников.
4. Гиперандrogenемия не является ведущей причиной нарушения фолликулогенеза при СПКЯ, так как увеличение андрогенов в крови под влиянием ингибитора ароматазы не препятствует росту доминантного фолликула.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Sirmans, S.M., Pate KA Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome / S.M. Sirmans, K.A. Pate // Clin Epidemiol. – 2013. – № 6. – Р.1-13.
2. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis / M.L. Misso, J.L. Wong, H.J. Teede et al. // Hum Reprod Update. – 2012. – №18. – Р. 301-12.
3. Чернуха, Г.Е. Индукция овуляции летrozолом у женщин с синдромом поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Е.К. Каприна, А.А. Найдукова // Гинекология. – Т.19, №6. – С.19-23.

## **ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ**

**Ганчар Е. П.<sup>1</sup>, Демина О. В.<sup>2</sup>**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь<sup>1</sup>,  
Гродненский областной клинический перинатальный центр<sup>2</sup>*

**Актуальность.** Кровотечения являются одним из основных осложнений в акушерской практике, определяющих уровень материнской смертности и требующих у медицинского персонала максимального напряжения сил и ресурсов [1, 2]. Предлежание плаценты встречается в 1-2% беременностей и относится к условно немодифицируемым факторам, приводящим к кровотечениям. Предлежание характеризуется расположением плаценты, которая частично или полностью перекрывает внутренний зев, данная патология достаточно успешно диагностируется при ультразвуковом исследовании уже на ранних сроках. Этиология предлежания плаценты достаточно изучена, среди основных причин выделяют возраст беременной и число родов, кесарево сечение в анамнезе, атрофические изменения эндометрия вследствие перенесенных воспалительных заболеваний и абортов, сосудистые изменения в области прикрепления плаценты, многоплодная беременность и др. [3-5]. Однако, достаточно сложно объяснить этиологические факторы предлежания плаценты у первобеременных женщин.

Данная проблема актуальна для современного акушерства.

**Цель.** Проанализировать течение беременности и родов у женщин с предлежанием плаценты.

**Методы исследования.** Нами проведен ретроспективный и проспективный анализ течения беременности и родов у женщин, гестация которых, осложнилась предлежанием плаценты. В исследуемую группу включены 64 пациентки с предлежанием плаценты. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ EXCEL.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст женщин, входящих в исследуемую группу, был  $35\pm2$  года. Средний срок гестации составил –  $254\pm8$  дней.