

# **ЭСТРОГЕНЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

**Рекомендации  
для практического применения**

Под редакцией Т.А.Назаренко, В.С.Корсак

*Второе издание*

УДК 612.256.51  
ББК 57.12  
Э87

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Авторы:** проф. Назаренко Т.А., проф. Корсак В.С., проф. Ших Е.В., к.м.н. Балахонцева О.С.

**Экспертная группа Российской ассоциации репродукции человека:** проф., д.м.н. Корсак В.С. (Санкт-Петербург); к.м.н. Аншина М.Б. (Москва); д.м.н. Вартамян Э.В. (Москва); проф., д.м.н. Здановский В.М. (Москва); к.м.н. Исакова Э.В. (Санкт-Петербург); д.м.н. Калинина Е.Анат. (Москва); д.м.н. Калинина Е.Андр. (Москва); к.м.н. Карнаух В.И. (Самара); проф., д.м.н. Краснополяская К.В. (Москва); к.м.н. Лукошкина И.Н. (Краснодар); Нуриев Н.Р. (Казань); проф., д.м.н. Назаренко Т.А. (Москва); Пекарев В.А. (Самара); к.м.н. Померанцева Е.И. (Москва); проф., д.м.н. Сагамонова К.Ю. (Ростов-на-Дону); проф., д.м.н. Серебrenникова К.Г. (Москва); проф., д.м.н. Серебrenникова О.А. (Красноярск); к.м.н. Смирнова А.А. (Москва); д.м.н. Смольникова В.Ю. (Москва).

Э87 **Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения** / Под ред. Т.А.Назаренко, В.С.Корсак. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 56 с. : ил.  
ISBN 978-5-00030-418-1

Настоящие рекомендации предназначены для врачей-гинекологов, работающих в женских консультациях и гинекологических стационарах, специалистов, занимающихся лечением бесплодия, в том числе с использованием методов вспомогательной репродукции. Авторы попытались обосновать использование эстрогенов в современной клинической практике, определить показания, схемы назначения препаратов эстрогенового действия в определенных клинических ситуациях.

Издание может быть полезным для практических врачей.

УДК 612.256.51  
ББК 57.12

ISBN 978-5-00030-418-1

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

Сокращения .....	4
Введение .....	5
1. Эстрогены .....	6
2. Абсолютные показания для назначения эстрогенов в гинекологической практике .....	19
3. Эстрогены в репродуктивной медицине (абсолютные и наиболее часто встречающиеся показания) .....	25
4. Эстрогены в программах вспомогательной репродукции .....	35
5. Эстрогены в ведении индуцированной беременности .....	45
Заключение .....	47
Приложения .....	48
Литература .....	51

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Необходимость публикации клинических рекомендаций по использованию эстрогенов в практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) вызвана практическими задачами. Врачи достаточно широко применяют эстрогены как для подготовки к программам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), так и непосредственно в циклах лечения. Более того, ряд программ ВРТ, таких как перенос размороженных эмбрионов, перенос эмбрионов, полученных при оплодотворении яйцеклетки донора, перенос эмбрионов суррогатной матери, невозможно провести без назначения эстрогенов, которые необходимы и на ранних сроках беременности. Вместе с тем, в инструкции по использованию эстрогенов беременность является противопоказанием, что, соответственно, вызывает вполне закономерные вопросы у пациенток. В связи с этим Российской ассоциацией репродукции человека (РАРЧ) 23 мая 2015 г. была сформирована экспертная группа специалистов, принявшая резолюцию на тему «Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ». Представляемая публикация всесторонне освещает области использования эстрогенов у женщин репродуктивного возраста и может явиться практическим пособием для акушеров-гинекологов и врачей, занимающихся лечением бесплодия, в том числе и при помощи ВРТ.

---

# 1. ЭСТРОГЕНЫ

---

## 1.1. Эстрогены: роль в формировании и функции репродуктивной системы женщины

*Эстрогены* (греч. *οἶστρος* – живость, яркость + греч. *γενος* – род) – общее собирательное название подкласса стероидных половых гормонов, синтезируемых в основном фолликулами яичников у женщин. В небольших количествах эстрогены вырабатываются также яичками у мужчин и корой надпочечников у представителей обоих полов.

У человека выделяют 3 типа эстрогенов: эстрадиол, эстриол и эстрон (рис. 1.1).

Эстрогены образуются в организме путем сложной ферментативной реакции из андрогенов: эстрадиол – из тестостерона, а эстрон – из андростендиона под воздействием фермента ароматазы.

Эстрон по эффективности более слабый, чем эстрадиол, и после менопаузы его уровень преобладает над эстрадиолом.

Механизм действия эстрогенов в клетках органов-мишеней связан с образованием комплекса со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах: в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе). Комплекс рецептор–агонист взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез мРНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста.

Эстрогены, являясь основными половыми гормонами женщины, обеспечивают формирование женского фенотипа, развитие молочных желез и оволосение по женскому типу. Они стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых

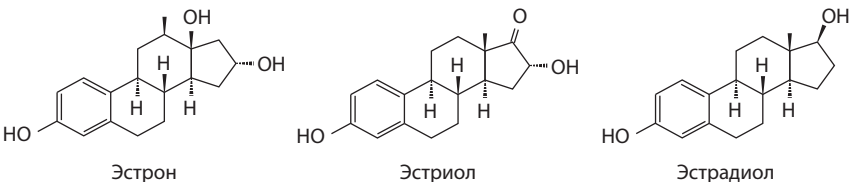


Рис. 1.1. Эстрогены человека.

признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствуют своевременному отторжению эндометрия и регулярным маточным кровотечениям, в больших концентрациях вызывают гиперплазию и кистозно-железистое перерождение эндометрия, подавляют лактацию, угнетают резорбцию костной ткани, стимулируют синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны), фибриногена. Оказывают прокоагулянтное действие, индуцируют синтез в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижают концентрацию антитромбина III [20].

Эстрогены повышают свороточные концентрации тироксина, железа, меди. Оказывают антиатеросклеротическое действие, увеличивают содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, уменьшают – липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина.

Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствуют деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.

После менопаузы в организме женщин образуется только незначительное количество эстрогенов. Снижение содержания эстрогенов сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы.

Вследствие дефицита эстрогенов в постменопаузе у женщин развивается остеопороз [28].

Основные функции эстрадиола в овуляторном цикле:

1) главное звено в цепи отрицательной обратной связи, подавляющей секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), и таким образом обеспечивающей выбор доминантного фолликула и предотвращающей мультифолликулярный рост в среднюю и позднюю фолликулярные фазы цикла;

2) триггер пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в середине цикла, инициирующий механизм положительной обратной связи, когда концентрации эстрадиола достигают порогового значения;

3) действует как гормон роста в развитии эндометрия.

Концентрация эстрадиола наименьшая в период менструации. ФСГ индуцирует рост фолликула, что приводит к быстрому подъему концентрации эстрадиола в середине фолликулярной фазы. Стабильно высокий уровень эстрадиола в позднюю фолликулярную фазу индуцирует пик ЛГ. После овуляции концентрация эстрадиола временно снижается, но поддерживается активностью желтого тела. С исчезновением желтого тела концентрация эстрадиола быстро падает до базального уровня и стимулирует секрецию ФСГ непосредственно перед менструацией.

Представленные сведения подчеркивают абсолютную необходимость эстрогенов для полноценной жизни женщины, ее здоровья и возможности осуществлять репродуктивную функцию – беременеть, вынашивать ребенка, рожать, кормить его грудью [28].

## 1.2. История синтеза и использования эстрогенов в клинической практике

История использования эстрогенов в клинической практике длительная и в значительной степени драматичная. В 1929 г. Adolf Butenandt и Edward Adelbert Doisy независимо друг от друга открыли структуру эстрогена, в 1930 г. Emmenin получил из мочи женщин, находящихся на поздних сроках беременности, первый эффективный оральный эстроген. Продукт был представлен Collip & Ayerst Laboratories. В это же время в Германии был разработан такой же продукт для лечения менопаузальных симптомов. Но он не стал применяться в клинической практике, потому что в 1938 г. британские ученые получили патент на недавно разработанный нестероидный препарат с эстрогеноподобным действием – *диэтилстильбэстрол* (DES).

Следует особо отметить, что DES не является ни стероидным, ни половым гормоном. По химическому строению он схож с кломифена цитратом (КЦ). Тем не менее DES в 1941 г. был одобрен FDA для клинического применения в таблетках по 5 мг. Показаниями служили гонорейный и атрофический вагинит, менопаузальные симптомы, подавление лактации после родов. В 1941 г. Charles Huggins и Clarence Hodges выявили эффективность DES для лечения рака предстательной железы. С этой целью препарат использовали до 1985 г. С 1940-го по 1980 г. DES с одобрения FDA применялся в качестве средства заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при дефиците эстрогенов, обусловленном дисгенезией гонад, преждевременным истощением или удалением яичников. И наконец, с 1940-х годов DES назначался беременным женщинам с угрозой прерывания беременности, а в 1947 г. FDA одобрило это показание. Лишь через 30 лет, в 1971 г., New England Journal of Medicine сообщил о возможной связи DES и светлоклеточной аденокарциномы влагалища у девочек и молодых женщин, которые подвергались воздействию препарата внутриутробно; в этом же году использование препарата у беременных было запрещено. Тем не менее с 1940-го по 1971 г. 2 млн человек в США подверглись воздействию DES внутриутробно. Препарат стали применять только для лечения онкологических больных, а в 1997 г. его производство было прекращено.

За этот период от 5 до 10 млн женщин получали DES во время беременности. Результаты проведенных исследований подтвердили тератогенный эффект препарата, определив его как трансплацентарный канцероген. Было показано, что прием DES при беременности в 40 раз повышает риск развития аденокарциномы влагалища у дочерей в детстве и молодом возрасте, а у сыновей увеличивается риск развития рака яичка, гипогонадизма, врожденной уrogenитальной патологии – гипоспадии, крипторхизма. Последствия

приема DES во время беременности оказались трагичными, и это в какой-то степени дискредитировало эстрогены на продолжительный период; однако следует еще раз подчеркнуть, что DES не является гормоном, не является эстрогеном как таковым и по своей химической структуре и механизмам действия не имеет ничего общего с эстрогенами человека и с теми препаратами эстрадиола, которые в настоящий момент применяются в клинической практике [20, 29].

### 1.3. Классификация эстрогенов

Дальнейшее развитие фармакологической науки привело к синтезу препаратов, сходных по строению с натуральными эстрогенами, причем этот процесс постоянно совершенствуется. Сейчас практическая медицина располагает группой препаратов, которые могут быть использованы в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Эстрогены широко применяются в клинической практике. Они входят в состав контрацептивов, препаратов для ЗГТ, используются при внутриматочной патологии и патологии эндометрия для подготовки к беременности. Их применяют в программах ВРТ, причем ряд программ невозможно провести без назначения эстрогенов.

Классификация эстрогенов, их синтетических аналогов и эстрогеноподобных средств может быть представлена следующим образом:

- природные эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол);
- эфиры и конъюгаты природных эстрогенов (эстрадиола гемигидрат, валерат, бензоат, дипропионат, конъюгированный эстроген и др.);
- синтетические стероиды (этинилэстрадиол, местранон, квинестрол);
- синтетические вещества нестероидной структуры (DES, бензестрол, хлоротрианизин и др.) [29].

В клинической практике используются:

- этинилэстрадиол (представлен в качестве эстрогенного компонента большинства комбинированных оральных контрацептивов – КОК);
- конъюгированные эстрогены (Премарин, Пресомен и др.; применяют в составе ЗГТ);
- эстриол (Овестин – применяют у женщин в постменопаузе);
- эстрадиол или 17 $\beta$ -эстрадиол (гемигидрат – Дивигель, валерат – Прогинова, Эстрофем; наиболее приближены к натуральному эстрадиолу, широко применяются в клинической практике в качестве ЗГТ, для подготовки к беременности, при угрозе прерывания беременности, в программах ВРТ [3], а также в составе некоторых современных КОК).