

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЕСТРОГЕНІВ У ЖІНОК ІЗ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ В ЦИКЛАХ ДРТ

В.В. КАМІНСЬКИЙ

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини ORCID: 0000-0002-5369-5817

М.Н. ШАЛЬКО

к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, заступник директора з організаційно-методичної роботи Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини ORCID: 0000-0002-0302-9699

І.В. МАЛИШЕВА

аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, лікар акушер-гінеколог Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика ORCID: 0000-0001-5193-6974

Ю.С. МУДРА

магістрант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика ORCID: 0000-0002-4293-9353

Контакти:

Шалько Мирослава Назарівна
Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини
04210, Київ, Героїв Сталінграда, 16
тел.: +38 (044) 411 92 33
e-mail: kagir@ukr.net

ВСТУП

Частота безпліддя у світі коливається від 10–15 до 18–29%, і спостерігається стала тенденція до її швидкого збільшення. За розрахунковими даними, 20% з усієї кількості безплідних осіб потребують лікування методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Основними показниками результативності програм ДРТ є кількість та якість отриманих ооцитів та товщина ендометрія, що вказує на здатність до прегравідарної трансформації та імплантації ембріону.

Проблема порушень нейрогуморальної регуляції репродуктивної функції стає дедалі актуальнішою у зв'язку зі збільшенням частоти цієї патології та значним розширенням обсягу інформації відносно патогенезу, діагностики та лікування безпліддя. Впровадження нових методик ДРТ в лікуванні безпліддя потребує розширення знань репродуктологів та лікарів загальної практики щодо можливостей цих методів та профілактики їх ускладнень.

За останній час значно змінився перелік лікарських препаратів гормонального напрямку, які призначаються під час контрольованої стимуляції яєчників. Серед гормональних препаратів, що застосовуються в циклах ДРТ, найчастіше використовують гестагени з метою покращення імплантації та підтримки вагітності на ранніх термінах. Але використання естрогенів при ДРТ також відіграє значну роль, особливо в пацієнок зі слабкою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників, в програмах із донорськими клітинами, при проведенні циклів із криоконсервованими ембріонами та для забезпечення прогресування вагітності на ранніх термінах гестації.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Естрогени вибірково накопичуються в органах-мішенях – матці, піхві, молочних залозах, передній частці гіпофіза, печінці, де зв'язуються зі специфічним позаядерним білком естрофіліном, рецепторами плазматичних мембран клітин-мішеней, утворюючи з ними гормоно-рецепторні комплекси. Вони проникають у ядро, активують синтез ДНК і РНК, впливають на синтез білка.

Естрогени викликають проліферацію ендометрія в першій половині менструального циклу (МЦ); стимулюють розвиток матки і вторинних жіночих статевих ознак при їх недорозвиненні; підвищують чутливість ендометрія до прогестерону.

Ендометрій є високоспеціалізованою тканиною з особливою біологічно зумовленою чутливістю до стероїдних гормонів упродовж нормального МЦ [2, 3]. Дослідженнями останніх років доведено, що крім ендокринної та паракринної регуляції гормони виконують важливу функцію імунomodуляторів, забезпечуючи взаємодію й узгодженість роботи імунної та ендокринної систем, і відповідно нормальне функціонування ендометрія [6].

Завершальним етапом циклу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є імплантація бластоцисти після переносу ембріонів. Одним із важливих чинників, що визначають ефективність програми ЕКЗ, є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріона. В розвитку ендометрія виділяють фазу проліферації та секреції, а у фазі секреції – нейтральну, рецептивну, нерекцептивну стадії.

У патогенезі безпліддя безсумнівна роль належить патології ендометрія. Адже саме його адекватний морфофункціональний стан є одним із основних чинників, що забезпечують

успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини і розвиток ембріона. За даними низки дослідників, більш ніж у половини пацієнток, включених до програми ЕКЗ, спостерігаються захворювання ендометрія, а згідно з деякими авторами, патологія ендометрія виявляється у 73,7% пацієнток із трубно-перитонеальною формою безпліддя.

Зміни ендометрія, які відбуваються під впливом статевих гормонів протягом фолікулярної фази МЦ і після овуляції, необхідні для створення умов, що сприяють імплантації заплідненої яйцеклітини. Вміст естрогенів в крові в середині другої половини МЦ, ймовірно, є одним із найважливіших показників лютеїнової фази, для найбільш повної функціональної оцінки якої необхідно одночасно визначати вміст прогестерону в крові. Залежність росту ендометрія від естрогенів незаперечна, хоча слід сказати, що концентрація естрадіолу сироватки не корелює з товщиною ендометрія в пізню фазу проліферації. Інші тканинні і судинні фактори модулюють дію естрогенів на ендометрій, запобігаючи його надмірним змінам під час МЦ [1, 7]. Неадекватна секреторна трансформація ендометрія може бути обумовлена недостатнім розвитком слизової тіла матки у зв'язку з низькою секрецією естрогенів у фолікулярну фазу циклу, низькою секрецією прогестерону в другу половину циклу і підвищеною секрецією естрогенів при нормальному рівні прогестерону в крові в лютеїнову фазу циклу [7]. В нормальному циклі стероїдна рецептивність ендометрія знаходиться в тісному зв'язку з гормональним фоном. Протягом МЦ естрадіол посилює синтез всіх стероїдних рецепторів, тоді як прогестерон пригнічує і синтез власних рецепторів, і синтез рецепторів до естрогенів [4, 6].

Надзвичайно важливою характеристикою повноцінності «вікна імплантації» є проліферативна активність ендометрія, основним маркером якої є білок Ki-67. Експресія Ki-67 підвищується під впливом естрогену і знижується під дією прогестерону та в нормі тісно корелює з експресією рецепторів до естрогену і прогестерону. Відомі деякі особливості експресії білка Ki-67 в ендометрії при полікістозі яєчників, ендометріозі, гіперпластичних процесах ендометрія [4, 6].

В стимульованих циклах ДРТ, особливо в протоколах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з використанням агоністів і антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), не дивлячись на наявність багатьох жовтих тіл на місці аспірованих фолікулів, відзначається недостатність лютеїнової фази. В таких циклах тривалість продукування яєчниками стероїдів є на 2–3 дні коротшою, ніж в природних. Це негативно впливає на імплантацію ембріонів. До того ж, КСЯ призводить до надфізіологічних концентрацій естрадіолу і прогестерону протягом ранньої лютеїнової фази та неадекватної трансформації ендометрія. Як наслідок, зменшується частота настання вагітності.

Дані мета-аналізу, присвячені використанню естрогенів в програмах ДРТ, доводять доцільність і ефективність використання в них естрадіолу в поєднанні з прогестероном.

Товщину ендометрія деякі автори розглядають як маркер, який дозволяє оцінювати шанси на настання вагітності [5, 6]. Проліферація ендометрія корелює з секрецією естрогенів яєчниками, зокрема секрецією естрадіолу.

Вважається, що оптимальна товщина ендометрія на момент переносу ембріона в порожнину матки повинна становити 8–12 мм. Абсолютна більшість досліджень показує, що ендометрій товщиною менше за 8 мм є прогностично несприятливим чинником по відношенню до настання і результату вагітності в циклах ДРТ, зокрема ранньої втрати вагітності і високої частоти позаматкової вагітності [1, 3].

Підтвердження значущості товщини ендометрія як прогностичного чинника щодо настання вагітності в циклах ДРТ було отримано в дослідженнях, пов'язаних із програмами донорства ооцитів [4, 5].

Оцінюючи ці дані, слід врахувати, що донорами ооцитів є молоді жінки, і якість отриманих у них ооцитів та ембріонів зазвичай є високою, а проліферація ендометрія моделюється за допомогою екзогенних статевих гормонів.

Оцінка товщини ендометрія більш ніж 12 мм є менш однозначною. За деякими даними, товщина ендометрія більше за 12 мм асоціюється з низькою частотою імплантації, однак є спостереження, які свідчать про те, що ендометрій товщиною 15 мм не чинить негативного впливу на процес імплантації [6, 7].

Оптимальна для настання вагітності проліферація ендометрія може бути досягнута шляхом призначення естрогенів у фолікулярну фазу стимульованого циклу [2]. Причому відзначається, що використання середніх доз естрогенів є більш ефективним порівняно з низькими і високими дозами [7].

Естрогени призначаються з першого дня штучного МЦ, як правило, в дозі 4–8 мг при використанні пероральних форм.

У циклі перенесення ембріона оцінюють стан ендометрія на 7 день. При товщині менше за 7 мм або структурі, що вказує на дефіцит естрогенів, доза естрогенів може бути збільшена на 4 мг перорального прийому.

Підтримка лютеїнової фази МЦ гестагенами починається з дня пункції фолікулів або на наступний день. З цією метою можуть бути використані вагінальні і пероральні форми препаратів прогестерону.

При підтвердженні вагітності біохімічними показниками, а потім даними ультразвукового дослідження (УЗД) терапію естрогенами продовжують із поступовим зниженням дози і скасовують до кінця першого триместру (до 12 тижня або 10 тижнів після перенесення ембріона). Гормональна терапія препаратами прогестерону зазвичай триває до терміну 12–16 тижнів.

Мета дослідження – покращення імплантаційної рецептивності ендометрія шляхом включення до комплексної терапії з традиційними схемами лікування під час проведення циклів ДРТ пероральних естрогенів (препарат Прогінова).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети співробітниками кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л.Шупика на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) в 2016–2017 рр. було обстежено 83 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Пацієнтки, які увійшли до дослідження, були тождними за наступними показниками:

• нормальні показники фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, антимюллерового гормонів, загального тестосте-

рону, пролактину, естрадіолу та прогестерону перед початком КСЯ;

- не мали в анамнезі гіперпластичних процесів ендометрія;
- під час УЗД на день ембріотрансферу товщина ендометрія була більшою за 8 мм, але меншою від 12 мм;
- чоловіки пацієнток мали нормальні показники спермограми.

Усім учасницям дослідження було виконано необхідний комплекс аналізів для проведення програми КСЯ для подальшої реалізації програми ДРТ, а саме: збір анамнезу, фізикальний огляд, загальний аналіз крові та сечі, бактеріоскопічне, цитологічне, бактеріологічне дослідження виділень з піхви, гормональне обстеження, УЗД та обстеження партнера.

Всі пацієнтки з трубно-перитонеальними факторами безпліддя були у віці від 26 до 40 років. Це дало змогу ретроспективно провести огляд даних випадків, розділивши їх на дві групи. Першу групу (I) склали 44 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, яким упродовж 2016 р. була проведена КСЯ в циклах ДРТ без застосування естрогенів. В другу групу (II) входило 39 пацієнток із трубно-перитонеальним фактором безпліддя, котрі знаходились на лікуванні у 2017 р. та яким у циклах ДРТ була проведена КСЯ із застосуванням пероральних естрогенів (Прогінова) в дозі 4 мг на добу з поступовим зниженням дози до 12 тижнів вагітності.

Препарат Прогінова (Proginova), міжнародна назва – естрадіол, відноситься до фармакотерапевтичної групи гормонів статевих залоз, що застосовуються при патології статевої сфери. Прогінова містить естрадіолу валерат, попередник природного 17 β -естрадіолу (2 мг в одному драже).

Під час застосування препарату Прогінова не пригнічується овуляція, він майже не впливає на ендогенне вироблення гормонів.

Після перорального прийому естрадіолу валерат швидко і повністю абсорбується. Під час абсорбування і першого проходження через печінку естерстероїд розщеплюється на естрадіол та валеріанову кислоту. Одночасно естрадіол значно метаболізується, наприклад, до естрону, естріолу та естрону сульфату. Тільки приблизно 3% естрадіолу стає біодоступним після перорального прийому естрадіолу валерату. Прийом їжі не впливає на біодоступність естрадіолу.

Максимальна концентрація естрадіолу в сироватці крові складає приблизно 15 пг/мл (або 30 пг/мл при прийомі 8 мг) і зазвичай досягається через 4–9 годин після прийому драже. Протягом доби після прийому драже рівень естрадіолу в сироватці знижується до концентрації приблизно 8 пг/мл (або 15 пг/мл). Естрадіол зв'язується з альбуміном сироватки і глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). У вигляді вільного стероїду циркулює лише 1–1,5% естрадіолу, 30–40% зв'язано з ГЗСС.

Після відщеплення ефірної групи від екзогенно введеного естрадіолу валерату його подальший метаболізм відбувається за схемою біоперетворення ендогенного естрадіолу. Естрадіол головним чином метаболізується в печінці, але також має місце позапечінковий шлях метаболізму, наприклад, у кишечнику, нирках, м'язах скелету та органах-мішенях. Процеси метаболізму включають утворення естро-

ну, естріолу, катехолестрогенів та сульфатів і глюкуронових кон'югатів цих сполук, які значно менш активні або не мають естрогенної активності.

Після багаторазового прийому препарату рівні естрадіолу в сироватці крові стають приблизно удвічі вищими по відношенню до прийому одноразової дози. В середньому концентрація естрадіолу становить від 15 (30) (мінімальний рівень) до 30 (60) пг/мл (максимальний рівень). Естрон, як менш естрогенний метаболіт, досягає приблизно в 7 разів вищої концентрації в сироватці, естрону сульфат – у 150 разів. Після закінчення прийому препарату рівні естрадіолу та естрону, що спостерігалися до початку лікування, стають такими вже протягом 2–3 днів.

Результати досліджень на гостру токсичність препарату не вказують на існування ризику гострих побічних ефектів навіть при випадковому прийомі дози, яка у кілька разів перевищує терапевтичну.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Ст'юдента для парних варіантів. Достовірними вважали їх відмінності при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щороку на базі КМЦРПМ проводиться лікування сімейних пар із трубно-перитонеальним фактором безпліддя за бюджетні кошти відповідно до наказу МОЗ України від 24.11.2004 р. № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування неплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 05.06.2006 р. № 362. Так само щороку ми проводимо аналіз ефективності нашої роботи, оскільки результативність проведення ДРТ є не лише запорукою боротьби з демографічною прірвою, в якій знаходиться Україна, але й приводить до мінімізації витрат як пацієнта, так і держави, що також є доцільним у теперішній час.

Під час аналізу історій хвороб за 2016 р. було встановлено, що у 15 (34,1%) пацієнток була діагностована біохімічна вагітність. У жінок даної групи було отримано 7 (15,9%) клінічних вагітностей, з яких 1 вагітність завмерла в терміні 6 тижнів (див. табл.).

З урахуванням даних за програмою КСЯ за 2016 р. перед нами постала необхідність пошуку способів покращення результативності лікування безпліддя. Після ретельного аналізу літератури та даних мета-аналізу щодо використання естрогенів в програмах ДРТ, тобто доцільності й ефективності використання в циклах ДРТ естрадіолу в поєднанні з прогестероном, було прийнято рішення включити до схеми КСЯ препарат Прогінова по 1 драже двічі на день (у дозі 4 мг) з пролонгуванням його прийому до 12 тижнів вагітності.

Лікуючи безпліддя у 2017 р., ми цілеспрямовано підбирали жінок віком від 26 до 40 років, характеристики яких були б тотожними жінкам у I групі, для проведення КСЯ з включенням препарату Прогінова.

При аналізі історій хвороб пацієнток II групи встановлено, що в 17 (43,59%) жінок була діагностована біохімічна

вагітність. У жінок даної групи було отримано 12 (30,77%) клінічних вагітностей (табл.), які у 12 тижнів гестації були взяті на диспансерний облік в жіночих консультаціях за місцем проживання. Нами встановлено, що при використанні у схемах КСЯ препарату Прогінова у дозі 4 мг частота настання клінічної вагітності та її виношування збільшується практично вдвічі (рис.).

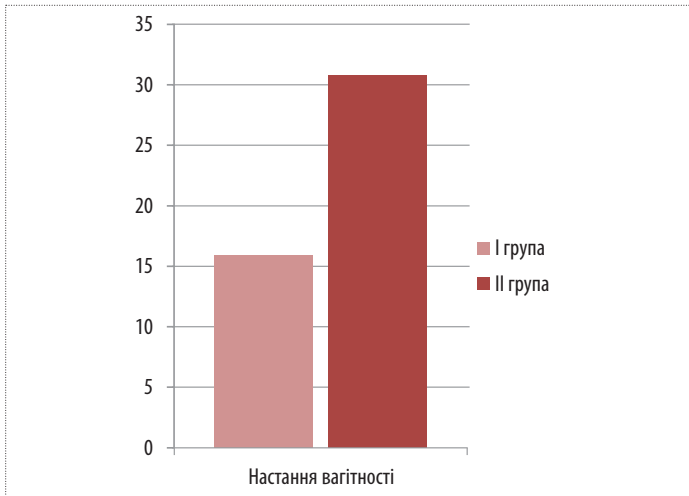


Рисунок. Результати оцінки ефективності проведеної терапії в групах дослідження, %

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Грищенко, В.И.

Женское бесплодие: состояние проблемы / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина // Международный медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 89–92.

Grishchenko, V.I., Shcherbina, N.A.

"Female infertility: the state of the problem." International Medical Journal 1 (2009): 89–92.

2. Самойлова, А.В.

Рецепторный аппарат эндометрия у женщин репродуктивного возраста с яичниковой недостаточностью / А.В. Самойлова, Е.В. Кострова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Том LVII. – Вып. 4. – С. 103–107.

Samoilova, A.V., Kostrova, E.V.

"Receptor apparatus of endometrium in women of reproductive age with ovarian insufficiency." Journal of Obstetrics and Women's Diseases Vol. LVII.4 (2008): 103–7.

3. Шарапова, О.В.

Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения / О.В. Шарапова // Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии. – 2009. – Т. 2. – №1. – С. 7–10.

Sharapova, O.V.

"Modern problems of women's reproductive health: ways to solve." Questions of gynecology, obstetrics, perinatology 2.1 (2009): 7–10.

4. Авраменко, Н.В.

Влияние статуса экспрессии ядерных рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии на репродуктивную функцию женщины / Н.В. Авраменко, О.В. Кабаченко, В.Г. Максименко, Д.С. Барковский // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 66–68.

Avramenko, N.V., Kabachenko, O.V., Maksimenko, V.G., Barkovsky, D.E.

"Influence of the state of expression of nuclear receptors of sex steroid hormones in the endometrium on woman reproductive function." Zaporizhzhya Medical Journal 5 (2015): 66–8.

5. Дахно, Ф.В.

Використання мікронізованого гелю прогестерону в програмах ДРТ / Ф.В. Дахно // Жіночий Лікар. – 2010. – №1. – С. 16–19.

Dakhno, F.V.

"Use of micronized progesterone gel in IVF programs." Woman's Doctor 1 (2010): 16–19.

6. Коцабин, Н.В.

Роль морфофункціонального стану ендометрія як провідного фактору успішної імплантації заплідненої яйцеклітини / Н.В. Коцабин, О.М. Макачук // Архів клінічної медицини. – 2014. – №2 (20). – С. 8–10.

Kotsabin, N.V., Makarchuk, O.M.

"The role of the morphofunctional state of the endometrium as a leading factor in the successful implantation of the fertilized egg." Archive of clinical medicine 2.20 (2014): 8–10.

7. Гюльмамедова, І.Д.

Сучасні погляди на діагностику та корекцію імплантаційної рецептивності ендометрія (огляд літератури) / І.Д. Гюльмамедова, О.С. Доценко, І.В. Савченко, О.А. Гюльмамедова // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, №2, Ч. 2 (62). – С. 169–174.

Giulmamedova, I.D., Dotsenko, O.S., Savchenko, I.V., Giulmamedova, O.A.

"Modern views on the diagnosis and correction of implant receptivity of the endometrium (literature review)." Taurian medical and biological bulletin 16.2 Part 2 (62) (2013): 169–74. □

Таблиця. Порівняльна характеристика вагітностей в групах дослідження, абс. ч. (%)

Показник	Група I (n = 44)	Група II (n = 39)
Біохімічна вагітність	15 (34,1)	17 (43,59)
Клінічна вагітність	7 (15,9)	12 (30,77)
Завмерла вагітність	1 (2,27)	-

ВИСНОВОК

Проведене нами дослідження показало, що включення орального естрогену Прогінова у дозі 4 мг на добу з пролонгуванням прийому даного препарату до 12 тижнів вагітності дозволяє не тільки збільшити відсоток настання вагітності в жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя, а й досягти кращих результатів у виношуванні вагітності в циклах ДРТ.

Отримані результати показали високу ефективність застосування препарату Прогінова (по 1 драже двічі на день до 12 тижнів вагітності) у складі комплексної терапії при проведенні циклів ДРТ.

Зручність використання даного препарату, безпечність та добра переносимість забезпечують високу комплаєнтність хворих до рекомендованого режиму терапії.

Дані клінічного дослідження дозволяють рекомендувати оральний естроген Прогінова як препарат вибору для покращення результатів при лікуванні безпліддя методами ДРТ.

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЕСТРОГЕНІВ У ЖІНОК ІЗ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ В ЦИКЛАХ ДРТ

В.В. Камінський, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, зав. кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, директор КМЦРПМ
М.Н. Шалько, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, заст. директора з організаційно-методичної роботи КМЦРПМ
І.В. Малишева, аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, лікар акушер-гінеколог Клініки репродуктивних технологій УДІР НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.С. Мудра, магістрант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

У статті розглянуто доцільність застосування пероральних естрогенів для лікування безпліддя в циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Авторами представлені власні спостереження та практичні напрацювання на основі мета-аналізу світових тенденцій щодо впливу пероральних естрогенів на стан ендометрія під час проведення контрольованої стимуляції яєчників.

В описаному в статті дослідженні проводили додаткове включення у медикаментозне забезпечення програми допоміжних репродуктивних технологій препарату Прогінова у дозі 4 мг на добу з продовженням прийому даного препарату до 12 тижнів вагітності з метою настання вагітності та її фізіологічного пролонгування в жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Отримані результати показали високу ефективність застосування препарату, що містить естрогени, в складі комплексної терапії при проведенні циклів допоміжних репродуктивних технологій. Виявлено, що застосування препаратів естрогену покращує імплантаційну рецептивність ендометрія, впливає на досягнення ним необхідної товщини, що покращує прегравідарну трансформацію ендометрія, позитивно впливає на пролонгування вагітності за наявності загрози її переривання в ранніх термінах (до 12 тижнів).

При включенні пероральних естрогенів до стандартної схеми гормонотерапії під час лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій значно збільшилась кількість настання біохімічних вагітностей, кількість діагностованих при ультразвуковому дослідженні клінічних вагітностей, а також кількість вагітностей, пролонгованих до терміну 12 тижнів, у порівнянні зі стандартною схемою лікування без застосування препаратів естрогену. Всі пацієнтки відзначали легкість застосування пероральних форм препаратів естрогену, відсутність побічних ефектів та зручність призначеної схеми гормонотерапії під час лікування.

З урахуванням значного позитивного ефекту від застосування препарату Прогінова в комплексній схемі медикаментозного забезпечення програми допоміжних репродуктивних технологій відзначена висока доцільність його використання як стандартної схеми фармакологічної підтримки функціональності ендометрія та пролонгування вагітності в терміні до 12 тижнів.

Ключові слова: безпліддя, імплантація, вагітність, ендометрій, Прогінова.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ В ЦИКЛАХ ВРТ

В.В. Каминский, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, директор КГЦРПМ
М.Н. Шалько, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, зам. директора по организационно-методической работе КГЦРПМ
И.В. Малышева, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, врач акушер-гинеколог Клиники репродуктивных технологий УГИР НМАПО им. П.Л. Шупика
Ю.С. Мудра, магистрант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье рассмотрена целесообразность применения пероральных эстрогенов для лечения бесплодия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Авторами представлены собственные наблюдения и практические наработки на основе мета-анализа мировых тенденций относительно влияния пероральных эстрогенов на состояние эндометрия во время проведения контролируемой стимуляции яичников.

В описанном в статье исследовании проводили дополнительное включение в медикаментозное обеспечение программы вспомогательных репродуктивных технологий препарата Прогинова в дозе 4 мг в сутки с продолжением приема данного препарата до 12 недель беременности с целью наступления беременности и ее физиологической пролонгации у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Полученные результаты показали высокую эффективность применения препарата, содержащего эстрогены, в составе комплексной терапии при проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий. Вывявлено, что применение препаратов эстрогена улучшает имплантационную рецептивность эндометрия, влияя на достижение им необходимой толщины, что улучшает прегравидарную трансформацию эндометрия, оказывает положительный эффект на пролонгирование беременности при наличии угрозы ее прерывания в ранних сроках (до 12 недель).

При включении пероральных эстрогенов в стандартную схему гормонотерапии во время лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий значительно увеличилось количество наступления биохимических беременностей, количество диагностированных при ультразвуковом исследовании клинических беременностей, а также количество беременностей, пролонгированных до срока 12 недель, по сравнению со стандартной схемой лечения без применения препаратов эстрогена. Все пациентки отмечали легкость применения пероральных форм препаратов эстрогена, отсутствие побочных эффектов и удобство назначенной схемы гормонотерапии во время лечения.

С учетом значительного положительного эффекта от применения препарата Прогинова в комплексной схеме медикаментозного обеспечения программы вспомогательных репродуктивных технологий отмечена высокая целесообразность его использования в качестве стандартной схемы фармакологической поддержки функциональности эндометрия и пролонгирования беременности в сроке до 12 недель.

Ключевые слова: бесплодие, имплантация, беременность, эндометрий, Прогинова.

APPLICATION OF ORGANIC ESTROGENES IN WOMEN FROM THE TUBAL-PERITONEAL FACTOR OF INFERTILITY IN THE CYCLE OF ART

V.V. Kaminsky, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of P.L. Shupyk NMAPE, head of Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine
M.N. Shalko, PhD, assistant at the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of P.L. Shupyk NMAPE, deputy director with the organizational and methodical work of the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine
I.V. Malysheva, postgraduate student of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of P.L. Shupyk NMAPE, obstetrician-gynecologist at Ukrainian State Institute of Reproduction of P.L. Shupik NMAPE
I.S. Mudra, graduate student at the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of P.L. Shupyk NMAPE

The article discusses the advisability of using oral estrogens in the treatment of infertility in cycles of auxiliary reproductive technologies in women with a tubal peritoneal factor of infertility. The authors present their own observations and practical experience, which are based on a meta-analysis of global trends concerning the effect of oral estrogens on the state of the endometrium in conducting controlled ovarian stimulation.

Described study conduct additional inclusion in the drug supply of the ART program Proginova in a dose of 4 mg per day with the prolongation of the using until 12 weeks of pregnancy, with the purpose of pregnancy and its physiological prolongation in women with tubal peritoneal factor of infertility. The results which we have obtained showed the high effectiveness of the using preparation containing estrogens as a part of complex therapy during the cycles of auxiliary reproductive technologies. It was found that the use of estrogen preparations improved the implantation receptivity of the endometrium, achieved the necessary thickness of the endometrium, improved the pregravidary transformation of the endometrium, prolonged pregnancy, in the presence of the threat of interruption in the early periods (until 12 weeks).

At appendix of oral estrogens of the standard hormone therapy in the treatment of infertility by the methods of auxiliary reproductive technologies, the number of onset of biochemical pregnancies, the number of diagnosed clinical pregnancies which were diagnosed during ultrasound, and the number of pregnancies prolonged until the 12th week of pregnancy, significantly increased on comparison with the standard treatment without application of drugs which contain estrogen. All patients had noted the ease of using oral forms of estrogen preparations, the absence of side effects and the convenience of a prescribed hormone therapy regimen in the treatment of infertility.

Considering the significant positive effect from application preparation Proginova in the complex scheme of drug support of the program of auxiliary reproductive technologies the high expedience was marked in using it in ART programs as standard scheme pharmacological support of endometrial functionality and prolongation of pregnancy in a period until 12 weeks.

Keywords: infertility, implantation, pregnancy, endometrium, Proginova.