

Дивигель в лечении бесплодия с помощью ВРТ

М.Б. АНШИНА, А.А. СМИРНОВА, Э.Ш. АБЛЯЕВА, Н.Л. ШАМУГИЯ

Центр Репродукции и Генетики «ФертиМед», Москва

Эстрогенсодержащие препараты в программах лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (ЭКО, ИКСИ) применяют довольно часто, причем как на самых ранних этапах — при подготовке к переносу эмбрионов для достижения прегравидной трансформации эндометрия и улучшения условий имплантации, так и на более поздних — для поддержания и успешного прогрессирования состоявшейся беременности.

Прегравидное состояние эндометрия обеспечивается двумя половыми гормонами — эстрогенами и прогестероном. При этом эстрогены играют ведущую роль до аспирации фолликулов, т.е. до их пункции, в то время как прогестерон обеспечивает необходимые изменения эндометрия после пункции и переноса эмбрионов в матку женщины. Иногда содержание гормонов, вырабатываемых преовуляторными фолликулами, достаточно для адекватного ответа эндометрия на стимуляцию яичников, но не менее чем в половине случаев — для обеспечения оптимальной толщины и структуры эндометрия при проведении ЭКО или ИКСИ — необходимо введение экзогенных эстрогенов. Это может быть связано с преморбидным фоном, характерным для пациенток с бесплодием и ведущим к нарушению рецептивности эндометрия (хронический эндометрит, эндокринные нарушения, в частности гиперандрогения, предшествующие внутриматочные вмешательства и другое).

В настоящее время сложился эмпирический подход при выборе препаратов эстрогенов, их доз и лекарственной формы. Во всех случаях оценка действия эстрогенов на эндометрий проводится при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Недостаточная толщина эндометрия требует увеличения дозы эстрогенов, которая выбирается врачом произвольно, путем проб и ошибок, в то время как правильным подходом было бы назначение минимально достаточных доз для достижения максимальной частоты наступления беременности с одной стороны и минимизации побочных эффектов для матери и плода, с другой.

Настоящая работа посвящена изучению эффектов, связанных с введением экзогенного эс-

радиола (17 β -эстрадиола) для определения оптимальных доз препарата и оценки вызываемого им отклика в виде изменения толщины и структуры эндометрия.

Трансдермальная форма введения выбрана не случайно — именно этот путь позволяет избежать первичного прохождения препарата через систему воротной вены печени, ведущего к значительному разрушению эстрогенов, как это происходит при их пероральном приеме.

Цель настоящего исследования: изучить возможности применения трансдермального препарата Дивигель при лечении бесплодия с помощью ВРТ. В задачи работы входило изучение корреляции дозы Дивигеля и концентрации эстрадиола в сыворотке крови женщин, включенных в программу ВРТ, а также оценка влияния Дивигеля на толщину эндометрия в процессе ВРТ и на исходы ВРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 35 пациенток, проходящих программу ВРТ. Критериями включения в исследование были: 1) возраст от 20 до 37 лет; 2) причина бесплодия — трубный фактор, умеренный мужской фактор или отсутствие яичников; 3) отсутствие противопоказаний к ВРТ и назначению эстрогенов. Критерии исключения: пороки развития матки; заболевания шейки матки, тяжелый мужской фактор.

Были определены следующие методы исследования:

— трансвагинальное УЗИ с целью мониторинга роста толщины эндометрия в течение изучаемого менструального цикла;

— определение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в течение изучаемого менструального цикла.

Все обследованные были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 5 пациенток с аменореей, включенных в программу ВРТ с донорскими яйцеклетками (посткастрационный синдром — 1, синдром преждевременного истощения яичников — 2,

постменопауза — 2). *Алгоритм назначения Дивигеля в этой группе* (последовательно): 5 дней по 1 мг 1 раз в сутки; 5 дней по 1 мг 2 раза в сутки; 5 дней по 1 мг 3 раза в сутки; 10 дней по 1 мг 2 раза в сутки + 200 мг утрожестана интравагинально. Концентрацию E_2 в сыворотке крови и толщины эндометрия определяли на 1, 6, 11, 16-й и 26-й день ЗГТ.

Во 2-ю группу вошли 30 женщин, включенных в программу ВРТ, у которых в анамнезе в естественном цикле в день овуляции или в стимулированном цикле в день введения ХГ толщина эндометрия не превышала 7 мм. Стимуляцию яичников у всех женщин проводили по длинному протоколу. Всем пациенткам переносили эмбрионы 3 дня.

Вторая группа обследованных была также разделена поровну: на группу 2а (15 пациенток, получавших Дивигель с момента пункции яичников) и группу 2б (15 пациенток, получавших Дивигель с 7-го дня стимуляции яичников). *Алгоритм назначения Дивигеля в группе 2а*: по 1 мг 3 раза в сутки, начиная со дня пункции яичников и до момента теста на диагностику беременности; *в группе 2б* — по 1 мг 2 раза в сутки с 7-го дня стимуляции, затем по 1 мг 3 раза в сутки со дня пункции яичников и до теста на беременность.

Контрольную (3-ю) группу составили 15 пациенток, которым Дивигель при тех же исходных параметрах не назначали.

Алгоритм выполнения УЗИ и определения концентрации E_2 в сыворотке крови — дни цикла: 1-й день стимуляции, 7-й день стимуляции, день получения ооцитов, день переноса эмбрионов (ЭП), день определения ХГ в сыворотке крови (тест на беременность) (12-й день после переноса эмбрионов).

Конечный этап исследования — анализ частоты наступления беременности во всех группах и составление шкалы, отражающей прирост эстрадиола в сыворотке крови при введении разных доз Дивигеля, а также оценка переносимости препарата по 3-балльной шкале (хорошая, незначительные побочные эффекты, выраженные побочные эффекты, вынудившие отказаться от применения препарата).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки 1-й группы течение 2 мес до начала ЗГТ не принимали эстрогенные препараты. В табл. 1 представлена динамика изменений сывороточной концентрации эстрадиола и толщины эндометрия в ответ на трансдермальное введение разных доз препарата Дивигель, исход про-

грамм ВРТ с донорскими ооцитами и оценка переносимости препарата.

Как видно из табл.1, использование препарата Дивигель в группе пациенток без яичников или с нефункционирующими яичниками позволила добиться хорошего прироста концентрации эстрадиола в сыворотке крови и толщины эндометрия, а также хорошего показателя наступления беременности. Ни у одной из пациенток не было побочных явлений.

Использование 1 мг/сут эстрадиола в течение 5 дней приводило у увеличению концентрации эстрадиола в сыворотке крови на 150—210 пкмоль/мл. Последующий прием 2 мг/сут в течение 5 дней — еще на 150—300 пкмоль/мл. Увеличение дозы до 3 мг/сут приводило к такому же приросту концентрации эстрадиола. Последующее снижение дозы Дивигеля приводило к закономерному снижению либо стабилизации концентрации эстрадиола в сыворотке крови.

Прирост толщины эндометрия в ответ на введение Дивигеля и увеличение сывороточной концентрации эстрадиола у этой категории пациенток был самым заметным в первые дни использования препарата: по 3—4 мм каждые 5 сут до 10 дней применения геля. Последующее увеличение дозы и продолжительности приема Дивигеля сопровождалось значительно меньшим ростом толщины эндометрия: 0—2 мм с 10-го по 25-й день введения препарата.

Обращает на себя внимание, что после достижения эндометрием определенной толщины увеличение дозы препарата и продолжительности его приема не стимулирует его дальнейшую пролиферацию. По-видимому, это связано с насыщением рецепторов эндометрия эстрогенами, которое приводит к его рефрактерности.

В табл. 2 представлена представлена динамика изменений сывороточной концентрации эстрадиола и толщины эндометрия в ответ на трансдермальное введение разных доз препарата Дивигель.

Как видно из табл. 2, толщина эндометрия на день ЭП у женщин в группах 2а и 2б была одинаковой, хотя в одной группе пациентки применяли Дивигель со дня пункции, а в другой — с 7-го дня стимуляции. Очевидно, при отсутствии необратимого повреждения рецепторного аппарата даже кратковременное введение эстрадиола (4 дня) приводит к хорошей пролиферации эндометрия. Другими словами, раннее (с 7-го дня стимуляции) и более позднее начало введения препарата дают равноценный ответ.

На фоне индукции суперовуляции, приведшей к созреванию в среднем 13,4 фолликулов

Таблица 1. Динамика изменений концентрации эстрадиола и толщины эндометрия на фоне введения препарата Дивигель у женщин 1-й группы

	Продолжи- тельность ЗГТ, дни	Доза Дивигеля, мг/сут	Толщина эндометрия, мм	Концентрация E ₂ в сыворотке крови, пкмоль/мл	Беременность	Переносимость
Пациентка 1, 37 лет	0	0	2,1	61		
	0–5	1	5,7	215		
	5–10	2	8,0	418	ДА	Хорошая
	10–15	3	10,2	766		
	15–25	2	10,3	545		
Пациентка 2, 53 года	0	0	3,5	55		
	0–5	1	5,5	264		
	5–10	2	9,2	603	НЕТ	Хорошая
	10–15	3	11,2	838		
	15–25	2	11,6	753		
Пациентка 3, 23 года	0	0	2,6	78		
	0–5	1	4,8	239		
	5–10	2	8,2	435	НЕТ	Хорошая
	10–15	3	9,1	612		
	15–25	2	9,0	576		
Пациентка 4, 21 год	0	0	2,3	86		
	0–5	1	5,9	269		
	5–10	2	8,5	634	ДА	Хорошая
	10–15	3	10,3	777		
	15–25	2	9,5	549		
Пациентка 5, 51 год	0	0	1,8	45		
	0–5	1	4,0	229		
	5–10	2	8,4	398	ДА	Хорошая
	10–15	3	8,4	672		
	15–25	2	8,5	693		

на пациентку, прирост концентрации эстрадиола, связанный с применением Дивигеля, по-видимому, является незначимым. Тем не менее прирост толщины эндометрия ко дню ЭП во 2-й группе достоверно отличался от таковой у пациенток 3-й группы. Это означает, что эндометрий лучше реагирует на экзогенный, в данном случае 17 β -эстрадиол, чем на эндогенный.

Эффект дополнительного введения эстрадиола связан, по-видимому, не с количеством действующего вещества, а его молекулярной структурой.

Положительный конечный эффект применения эстрогенов для прегравидной подготовки эндометрия не вызывает сомнений, поскольку частота наступления беременности в группах жен-

Таблица 2. Динамика изменений концентрации эстрадиола и толщины эндометрия на фоне введения препарата Дивигель у пациенток групп 2а, 2б и 3-й (контрольной)

Группа	День взятия крови и УЗИ, день стимуляции	Толщина эндометрия, мм	Концентрация E ₂ в сыворотке крови, пкмоль/мл	Беременные, абс. (%)
2а (n=15)	1-й	3,1±0,6	255±36	
	7-й	5,7±0,8	1114±75	
	День пункции	7,6±1,1	5693±605	6 (40)
	День ПЭ	9,4±1,3	4128±347	
	12-й день после ЭП	11,3±1,0	2699±232	
2б (n=15)	1-й	2,4±0,1	187±22	
	7-й	4,9±0,3	915±65	
	День пункции	8,6±1,2	5763±476	8 (53)
	День ПЭ	9,5±1,2	3989±233	
	12-й день после ЭП	12,0±1,3	2545±184	
3 (n=15)	1-й	2,6±0,2	177±29	
	7-й	5,0±0,1	823±54	
	День пункции	7,0±1,1	5223±358	4 (27)
	День ПЭ	7,3±0,6	3672±259	
	12-й день после ЭП	10,0±1,2	2145±166	

щин, получавших Дивигель, значительно выше, чем у женщин контрольной группы.

Следует подчеркнуть, что только у одной из 30 пациенток наблюдалось легкое раздражение в области втирания геля в кожу живота. Рекомендация чаще менять область втирания геля привела к устранению красноты и зуда без какого-либо дополнительного медикаментозного воздействия. Других побочных эффектов не было.

ВЫВОД

Использование трансдермальной формы эстрадиола препарата Дивигель обеспечивает постоянную концентрацию и предсказуемый прирост эстрадиола в сыворотке крови. Препарат позволяет достичь высокой частоты наступления беременности, при этом хорошо переносится и удобен в применении.

★ ★ ★