

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ

## **РОЛЬ ЕСТРОГЕНІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Методичні рекомендації

Київ-2020

ЗАТВЕРДЖЕНО

Рішенням вченої ради НМАПО імені

П.Л. Шупика

Протокол від 20.05.2020 №4

Уведено в дію

Наказ НМАПО імені П.Л. Шупика

21.05.2020 №2305

**Установи-розробники:**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
кафедра акушерства, гінекології та медицини плода  
Буковинський державний медичний університет,  
кафедра акушерства та гінекології  
Українська асоціація репродуктивної медицини

**Укладачі:**

д. мед. н., проф. Жук С. І.	(044)460-54-45
д. мед. н., проф. Юзько О. М.	(0372) 58-55-11
д. мед. н., проф. Кондратюк В.К.	(044)460-54-45
к. мед. н., доц. Пехньо Н.В.	(044)460-54-45
к. мед. н., доц. Дзюба Г.А.	(044)460-54-45
лікар акушер-гінеколог Бабенчук І. О.	(0372) 58-55-11
лікар акушер-гінеколог Юзько В.О.	(0372) 58-55-11

**Рецензенти:**

д. мед. н., проф. Суслікова Л.В.  
д. мед. н., проф. Корнацька А.Г.

**Експерт МОЗ України:**

к. мед. н. Гак І.О.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
Вступ	6
1. Визначення щодо естрогенів	7
2. Біологічне значення естрогенів	7
3. Естрогени в клінічній практиці	9
4. Порівняльні клініко-фармакологічні аспекти застосування естрогенів	9
5. Показання для призначення препаратів естрогенів в гінекологічній практиці	14
6. Застосування препаратів естрогенів у репродуктивній медицині	15
6.1. При перенесенні кріоконсервованих ембріонів	15
6.2. При кріопрограмах та сурогатному материнстві	18
6.3. При донорстві ооцитів з перенесенням ембріонів	18
6.4. При «тонкому» ендометрії	20
6.5. При матковому факторі безпліддя	22
6.6. При зниженому оваріальному резерві та «бідній відповіді» яєчників	23
6.7. При стимуляції яєчників кломіфен цитратом та летрозолом	25
Рекомендована література	26

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- а-ГнРГ** – агоністи гонадотропін релізінг гормону  
**АКТГ** – адренкортикотропін  
**АМГ** – антимюллеровий гормон  
**ант-ГнРГ** – антагоністи гонадотропін релізінг гормону  
**ГР** – гонадотропін релізінг гормон  
**ДРТ** – допоміжні репродуктивні технології  
**ЗІВ** – запліднення ін вітро  
**Е<sub>2</sub>** – естрадіол  
**КОК** – комбіновані оральні контрацептиви  
**ЕП** – естрогеновий праймінг  
**ЕТ** – ембріотрансфер  
**КЦ** – кломіфен цитрат  
**ЛП** – ліпопротеїди  
**ЛГ** – лютропін  
**ЛХГ** – людський хоріонічний гонадотропін  
**ПРЛ** – пролактин  
**СПКЯ** – синдром полікістозних яєчників  
**ТТГ** – тиреотропін  
**ФСГ** – фолітропін

## ВСТУП

Рівень естрогенів у жіночому організмі в різні вікові періоди забезпечує надзвичайно важливі функції. З періоду пубертату і до менопаузи естрогени відіграють провідну роль в гормональному балансі організму жінок, забезпечуючи її репродуктивну функцію та якість життя. Однак найважливішими ефектами естрогенів є циклічні зміни в ендометрії та забезпечення його рецептивності. Даний аспект є особливо актуальним в програмах ДРТ у жінок із безпліддям при порушеному гормональному балансі. Серед гормональних препаратів, які використовуються в програмах ДРТ, естрогенам належить особливе місце. Це стосується застосування естрогенів при «тонкому» ендометрії, «бідній відповіді» яєчників на стимуляцію, підтримки посттрансферного періоду програм з донорськими ооцитами і ембріонами, в лікувальних циклах з використанням кріоконсервованих/розморожених ембріонів. Слід відмітити, що, наприклад, ні в одній інструкції по використанню препаратів естрадіолу, зареєстрованих як в Україні, так і закордоном, немає таких показань, як підготовка ендометрія в програмах ДРТ. За останні роки накопичився великий досвід призначення естрогенів для підготовки до вагітності та її підтримки на ранніх термінах. Якщо призначення препаратів прогестерону з метою підтримки імплантації та ранніх термінів вагітності досить чітко визначено і легітимно, то доцільність застосування естрогенів далеко не так очевидна і потребує уточнення.

У всіх інструкціях до застосування препаратів естрогенів вказано що вагітність належить до протипоказів і повинна слугувати причиною негайної відміни терапії. Поряд з цим, результати більшості проведених на сьогодні епідеміологічних досліджень, котрі висвітлюють питання випадкового впливу естрогенів на плід, свідчать про відсутність тератогенного та фетотоксичного ефектів. Тому питання безпеки призначення естрогенів при підготовці до вагітності та на ранніх її термінах є остаточно не вирішеним. З іншого боку, має місце значна клінічна практика використання естрогенів до та під час вагітності

лише тому, що альтернативи їм немає, а необхідність і ефективність даної групи препаратів використання не підлягають сумнівам.

В зв'язку з цим виникла необхідність в публікації рекомендацій, які всебічно висвітлюють напрямки використання естрогенів у жінок репродуктивного віку із безпліддям при підготовці до програм ДРТ та при їх проведенні, а також можуть стати практичним посібником для лікарів, які займаються лікуванням безпліддя, в тому числі за допомогою ДРТ.

## **I. ВИЗНАЧЕННЯ ЩОДО ЕСТРОГЕНІВ**

Естрогени (грец. οἰστρος – жвавість і яскравість + грец. γένος – рід, лат. oestrogena) – група стероїдних гормонів, що виробляється в основному фолікулярним апаратом яєчників у жінок. У невеликих кількостях естрогени виробляються також яєчками у чоловіків і корою надниркових залоз обох статей.

Основне значення за активністю серед естрогенів для людини має гормон естрадіол.

## **II. БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕСТРОГЕНІВ**

Назва «естроген» походить від здатності цього гормону викликати у самок ссавців проліферацію, ороговіння і часткове злущування епітелію піхви, тобто тічку (еструс), що забезпечує виділення специфічних запахових речовин (феромонів) та залучає самців. У жінок у фізіологічних концентраціях естрогени посилюють секрецію вагінального слизу, ріст і диференціювання клітин піхвового епітелію, однак не викликають такого характерного для самок ссавців феномена зроговіння і злущування епітелію піхви. Разом з тим при підвищених концентраціях естрогенів і у жінок можуть спостерігатися (зазвичай не видимі макроскопічно, а лише в мазках з піхви під мікроскопом) часткове ороговіння і тенденція до злущування піхвового епітелію.

У клітинах органів-мішеней естрогени утворюють комплекс з рецепторами до естрогенів (наявні в різних органах — в матці, піхві, сечовому міхурі, молочних залозах, печінці, гіпоталамусі, гіпофізі). Комплекс рецептор-ліганд взаємодіє з естроген-ефекторними елементами геному і специфічними внутрішньоклітинними білками, індукується синтез мРНК, білків, вивільнення цитокінів та факторів росту.

Естрогени чинять сильний фемінізуючий вплив на організм: стимулюють розвиток матки, маткових труб, піхви, строми і протоків молочних залоз, пігментацію в області сосків і статевих органів, формування вторинних статевих ознак за жіночим типом, ріст і закриття епіфізів довгих трубчастих кісток. Естрогени сприяють своєчасному відторгненню ендометрію і регулярним кровотечам. У великих концентраціях викликають гіперплазію та кістозно-залозисте переродження ендометрія, пригнічують лактацію, резорбцію кісткової тканини, стимулюють синтез ряду транспортних білків, фібриногену, мають прокоагулянтну дію, індукують синтез в печінці вітаміну К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX, X), знижують концентрацію антитромбіну III.

Естрогени підвищують концентрацію в крові тироксину, заліза, міді. Чинять антиатеросклеротичну дію, збільшують вміст ЛПВЩ, зменшують ЛПНЩ і холестерину.

Естрогени модулюють чутливість рецепторів до прогестинів і симпатичну регуляцію тонуусу гладкої мускулатури, стимулюють перехід внутрішньосудинної рідини в тканини і викликають компенсаторну затримку натрію та води. У великих дозах есторгени перешкоджають деградації ендогенних катехоламінів.

Після менопаузи в організмі жінок утворюється лише незначна кількість естрогенів. Зниження вмісту естрогенів супроводжується судинно-руховою і терморегулюючою нестабільністю («припливи» крові до шкіри обличчя), розладами сну, а також прогресуючою атрофією органів сечостатевої системи.



Внаслідок дефіциту естрогенів в постменопаузальному періоді у жінок розвивається остеопороз (головним чином хребта).

### III. ЕСТРОГЕНИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

За хімічною структурою препарати естрогенів поділяють на стероїдні (природні гормони та їх похідні): етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естріол та естрогени кон'юговані, а також сполуки нестероїдної структури (синтетичні препарати): гексестрол, диместрол та інші (рис. 1). Естрогенну активність має велика кількість хімічних речовин.

<b>Етинілестрадіол</b> (естрогенний компонент більшості комбінованих оральних контрацептивів - КОК)	<b>Естрадіол або 17<math>\beta</math>-естрадіол</b> <b>Гемігідрати:</b> Дивігель, Естрожель - гелі, Лензетто - спрей <b>Валерат:</b> Прогінова – таблетована форма
<b>Кон'юговані естрогени</b> (Премарин, Пресомен та ін.)	
<b>Естріол</b> (Овестин)	

Рис. 1. Синтетичні аналоги естрогенів та естрогенподібні засоби, що використовуються в клінічній практиці

Добре зарекомендували себе в клінічній практиці естрогенові гелі: Дивігель та Естрожель. Новою інноваційною трансдермальною формою з естрогенами є спрей Лензетто®.

### IV. ПОРІВНЯЛЬНІ КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ЕСТРОГЕНІВ

Фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри є найважливішими критеріями, котрі визначають ефективність терапії естрогенами, яка, в цілому, є порівнянною при пероральному і трансдермальному шляхах введення, однак для отримання еквівалентного терапевтичного ефекту потрібні різні дози.

Існує кілька шляхів введення естрогенів: пероральний, трансдермальний і вагінальний.

Найбільш простим і часто використовуваним методом є прийом ліків перорально. Ефект препарату, прийнятого перорально, розвивається через 20-40 хвилин, однак наукові дослідження виявили ряд проблем перорального застосування естрогенів, оскільки значна частина небажаних реакцій обумовлюється ефектом першого проходження естрадіолу через печінку (первинний печінковий метаболізм). У пероральній формі в Україні зареєстровано препарат Прогінова з дозою естрадіолу 2 мг.

Результати фармакокінетичних досліджень показують, що на відміну від перорального трансдермальний шлях введення естрогенів забезпечує поступове надходження діючої речовини в кров та обумовлює фармакодинамічні ефекти самого естрадіолу, а не його метаболітів (коефіцієнт естрадіол/естрон зберігається на рівні фізіологічного). Поступове надходження активної речовини забезпечує відсутність виражених піків концентрації і гарантує підтримку рівномірного рівня естрадіолу в плазмі крові протягом доби. Тобто, трансдермальна форма дозволяє створити цільову концентрацію 17- $\beta$  естрадіолу в крові і забезпечує:

- відсутність первинного проходження через печінку;
- близьке до фізіологічного співвідношення естрону і естрадіолу;
- стабільні концентрації естрадіолу без пікових коливань в плазмі крові;
- більш сприятливий профіль безпеки у порівнянні з пероральними формами.

Відомо, що естрадіол, як і інші стероїди, краще абсорбується з гелю, крему і спрею в зв'язку з ліпофільністю нижніх шарів дерми, через які відбувається надходження естрогенів в мікроциркуляторний кровотік. Тому більш фізіологічним шляхом введення естрогенів є трансдермальний, при якому активна речовина відразу потрапляє безпосередньо у велике коло кровообігу, минаючи первинний печінковий метаболізм (табл. 1).

Трансдермальним шляхом вводяться гелі Дивігель (в 1 пакеті 0,5 мг або 1 мг естрадіолу) і Естрожель® (при натискуванні доза естрадіолу 0,75 мг) та спрей Лензетто (в кожному розпиленні 1,53 мг естрадіолу (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг).

**Таблиця 1. Клініко-фармакологічні аспекти шляху введення препаратів**

	Шляхи введення препарату		
	Пероральний	Трансдермальний	
		Дивігель (гель)	Лензетто (спрей)
Ефект препарату	Через 20-40 хв, швидкий пік (4,6 год), як під час овуляції	Поступовий, без піку (36 год), як в ранній фолікуліновій фазі	Поступово, без піку (24 год), max значення: 2-6 година ночі
Пікова концентрація, пмоль /л	364	$C_{\text{макс}}-C_{\text{сер}}-C_{\text{мін}}$ (естрадіол): •0,5 мг: 143 – 75 – 92; •1 мг: 247 – 124 – 101; •1,5 мг: 562 – 210 – 152	$C_{\text{макс}}-C_{\text{сер}}-C_{\text{мін}}$ (естрадіол та естрон) при натискуванні: •одне: 287,5 – 195,7 – 144,28; •два: 383,66 – 282,3 – 203,39; •три: 425,14 – 309,49 – 231,3
«Концентрація-час» через 24 год	6,6	4,4	Не вказано в інструкції

Рівноважна концентрація перед прийомом наступної дози	Низька	Більш вища	Без зниження концентрації. Експозиція естрадіолу зростає зі збільшенням дози (одно-, дво- і триразове зрощення, відповідно), проте підвищення експозиції дещо менше, ніж пропорційна зміна дози
Пресистемна елімінація	90-95% в печінці	Печінка пасивна, залежить від шкіри	Печінка пасивна, залежить від шкіри
Біодоступність, %	3	82	Хімічно та біологічно ідентичний ендogenous естрадіолу людини
Співвідношення E2/E1	0,17	0,70 (на рівні фізіологічного)	C <sub>сер</sub> при одному натискуванні – 0,5; двох – 0,6; трьох – 0.6 (на рівні фізіологічного)
Фармакологічна еквівалентність	1 табл. (2 мг)	1 г гелю (1мг)	1 доза спрею (90 мкл) містить естрадіолу 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг)
Механізм дії	Через метаболіти	Через естрадіол	Через естрадіол

Венозна тромбоемболія	Більш вищий ризик	Менше на 27%	Низький ризик
Ризик розвитку ІХС	Середній	Низький	Низький
З чим пов'язані ризики?	Первинний печінковий метаболізм	Відсутність первинного печінкового метаболізму	Відсутність первинного печінкового метаболізму
Міжіндивідуальні коливання (коефіцієнт відхилення, %)	До 40-45	До 40-45	З урахуванням скоригованого за вихідним значенням загального рівня естрогену ступінь всмоктування був приблизно на 7 % нижчим, а швидкість – приблизно на 22 % вищою у жінок з ожирінням в період постменопаузи. Показник $T_{\text{макс}}$ був більшим на 6 годин у жінок з ожирінням в періоді постменопаузи.

Отже, більш фізіологічним шляхом введення естрогенів є трансдермальний.

Важливо відзначити, що не дивлячись на цілий ряд схожих властивостей, наявні в розпорядженні клініцистів трансдермальні форми естрогенів (гелі: Естрожель і Дивігель, спрей Лензетто) відрізняються між собою системою доставки активної речовини, що забезпечує її поградієнтне надходження в системний кровотік через шкіру. Завдяки цьому кожен з препаратів має ряд особливостей, що впливають на його біодоступність.

## V. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЕСТРОГЕНІВ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Абсолютні (при рівні E2 стабільно нижчому 50 пг/мл або 100 нмоль/л):

- гіпогонадотропна аменорея (гіпогонадизм, гіпоталамо-гіпофізарна недостатність); МКХ-10: N97.0, E23.0
- гіпергонадотропна аменорея (яєчниковна недостатність або відсутність яєчників, передчасне виснаження яєчників, дисгінезія гонад); МКХ-10: N97.0, E89.4, E28.3, Q99.1, Q96.
- естрогендефіцитні стани пізнього репродуктивного та перехідного віку.

Відносні (в репродуктивній медицині):

- «тонкий» ендометрій;
- знижений оваріальний резерв, «бідна» відповідь яєчників;
- донорство ооцитів та ембріонів;
- кріопрограми;
- сурогатне материнство;
- при стимуляції овуляції кломіфеном, летрозолом;
- при стимуляції овуляції гонадотропінами.

Жінкам з абсолютно низьким рівнем E2 при низьких рівнях ФСГ, ЛГ, ГР, ТТГ, ПРЛ, АКТГ, гіпофізарною недостатністю (гіпопітуїтаризмом), причиною чого є руйнування аденогіпофізу, рекомендується в якості першої лінії лікування застосовувати своєчасну та тривалу корегуючу естрогенну терапію, другої лінії – допоміжні репродуктивні технології, а саме донорство ооцитів або ембріонів.

При первинній або вторинній яєчниковій недостатності, проявами якої є дисгінезія яєчників (генетично обумовлена порушена структура яєчників), резистентні (фолікулів достатньо, а яєчники «глухі») та передчасно виснажені яєчники (генетика, зовнішні фактори. ятрогенія), жінки мають абсолютно низький рівень E2 при високих рівнях ФСГ, ЛГ. Таким пацієнткам в якості першої лінії лікування рекомендується застосовувати своєчасну та тривалу корегуючу терапію

естрогенами з одночасною профілактикою остеропорозу, в якості другої лінії лікування – програми ДРТ (донація ооцитів або ембріонів).

## VI. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЕСТРОГЕНІВ У РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Абсолютні:

- кріопрограми;
- кріопрограми при сурогатному материнстві;
- донорство ооцитів і ембріонів.

Індивідуальні (відносні):

- «тонкий» ендометрій:
  - недостатній ріст і трансформація ендометрія при стимуляції овуляції кломіфеном / летрозолом, гонадотропінами;
  - недостатня товщина ендометрія в посттрансферному періоді;
- «бідна» відповідь:
  - старший репродуктивний вік;
  - невелика кількість отриманих ооцитів;
  - знижений оваріальний резерв.

### 6.1. При перенесенні кріоконсервованих ембріонів

Головне завдання естрогенової підтримки – створення умов для адекватної проліферації ендометрія. Постає питання, якій схемі підготовки ендометрія віддати перевагу? Рекомендуємо схему (табл. 2).

**Таблиця 2. Варіанти підготовки ендометрія до перенесення ембріонів у порожнину матки**

	<b>а-ГнРГ</b>	<b>Естрогени</b>	<b>ХГл</b>	<b>Гестагени</b>
Природний цикл (овуляція є)	-	-	+/-	+/-
Модифікований природний цикл	-	+	+/-	+/-
Циклічна гормональна терапія	+/-	+	+/-	+

Десенситизація циклічна гормональна терапія	гіпофіза	+	+	+	+/-	+
--	----------	---	---	---	-----	---

Мета-аналіз Groenewould E et al. (2013) вказує, що при оцінці дії естрадіолу залежно від шляху введення препарату (перорально або трансдермально) при перенесенні кріоконсервованих ембріонів не виявлено статистично значущих відмінностей в частоті настання вагітності, а ефективність усіх використовуваних методик була однаковою.

В 2014 році Sun Xion-hua et al. провели рандомізоване контрольоване дослідження, результати якого показали, що при використанні естрогенових гелів частота клінічних вагітностей вища (45,0% проти 41,1%,  $P > 0,05$ ), а частота самовільних абортів нижча (1,67% проти 4,84%,  $P > 0,05$ ) у порівнянні з пероральним прийомом естрогенів. Також пероральний E2 відрізнявся гіршою переносимістю. У дослідженні порівнювалася результативність циклів перенесення кріоконсервованих ембріонів при підготовці ендометрія естрадіола валератом (з покроковим збільшенням дози 3-6-8-12-15 мг/день перорально;  $n = 124$ ) і 17- $\beta$  естрадіолу в формі 0,06% трансдермального гелю (1,5-3,0-4,5-6,0 мг/день;  $n = 120$ ). Товщина ендометрія в день початку підтримки прогестероном в групах, які отримували трансдермальний і пероральний естрадіол, статистично значуще не відрізнялася ( $10,52 \pm 1,86$  мм і  $10,76 \pm 1,99$  мм, відповідно). Рівень естрадіолу в крові у пацієток, які отримували трансдермальний естрадіол, був статистично значуще вищим, ніж у пацієток в групі перорального естрадіолу ( $2362 \pm 118,7$  пмоль/л і  $1920,1 \pm 78,5$  пмоль/л, відповідно;  $p = 0,04$ ), а концентрація естрону, навпаки, нижчою ( $556,8 \pm 44,6$  пмоль/л і  $1850,9 \pm 59,4$  пмоль/л, відповідно;  $p = 0,03$ ). Частота клінічної вагітності в досліджуваній групі була вищою, ніж у контрольній (45,0% і 41,1%, відповідно), а частота мимовільних викиднів – нижчою (1,67% і 4,84%, відповідно), проте дані відмінності не досягали статистичної значущості. Трансдермальний естрадіол продемонстрував кращі показники перенесення в порівнянні з пероральним.



Висновки ретроспективного дослідження Song J. et al. (2015) засвідчили, що при використанні гелів частота настання клінічної вагітності вища, ніж при введенні естрадіолів перорально (відповідно, 69,1% і 46,8%,  $P < 0,05$ ). При цьому різниці щодо побічних ефектів не виявлено. Порівнювали ефективність і переносимість циклів перенесення кріоконсервованих ембріонів при підготовці ендометрія естрадіола валератом перорально в дозі 4-6 мг/добу ( $n = 68$ ) і гелем 17 $\beta$ -естрадіолу (0,06%) трансдермально в дозі 4,5 мг  $\times$  2 рази на день ( $n = 70$ ). Підготовку естрогенами проводили до досягнення товщини ендометрія  $> 9$  мм. Товщина ендометрія в день початку прийому прогестерону по групах статистично не відрізнялась ( $10,42 \pm 1,16$  мм і  $10,79 \pm 1,29$  мм в групі з пероральним та трансдермальним естрадіолом, відповідно,  $p > 0,05$ ). Рівень естрадіолу в день початку прийому прогестерону на тлі застосування естрадіолу валерату був значно нижчим, ніж при використанні гелю ( $741,34 \pm 585,36$  пмоль/л і  $1750,22 \pm 1390,56$  пмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ), а тривалість лікування - вищою ( $12,60 \pm 3,02$  дня і  $11,13 \pm 0,57$  дня, відповідно;  $p < 0,05$ ). Частота клінічної вагітності при використанні трансдермального гелю в даній роботі статистично значуще перевершувала таку при використанні перорального естрадіолу (46,8% і 69,1%,  $p < 0,05$ ).

Оцінка дії естрадіолів при підготовці ендометрія перед перенесенням кріоконсервованих ембріонів залежно від шляху введення препарату також була проведена в рандомізованому контрольованому дослідженні Shahrokh Tehraninejad E. et al. (2018). Автори не виявили різниці в товщині зростання ендометрія та частоті настання вагітності. При використанні гелів частота мимовільних викиднів була нижчою ( $P < 0,05$ ), а частота прогресуючої вагітності та пологів живим плодом вищою ( $P < 0,05$ ). Даний ретроспективний аналіз підтвердив результати рандомізованого дослідження Sun et al. 2014 року.

Таким чином, ефективність кріопрограм при підготовці ендометрія естрогенами пероральними та трансдермальними співвідносна, але в деяких випадках ефективність у гелів вища, а побічних ефектів менше.

### **6.2. При кріопрограмах та сурогатному материнстві**

Перенесення ембріонів може здійснюватися в «свіжих» циклах, коли проводиться синхронізація менструальних циклів сурогатної та генетичної матері за умови, якщо не переносять попередньо заморожені ембріони генетичних батьків. У будь-якому випадку сурогатна мати отримує корегуючу естрогенну терапію і перенесення ембріонів проводиться на тлі гормонів, які екзогенно вводяться. Це робиться насамперед для того, щоб пригнітити овуляцію у сурогатної матері і виключити можливість настання у неї власної вагітності. Крім того, призначення гормонів допомагає синхронізувати менструальні цикли жінок, що беруть участь в програмі. Призначають естрогени трансдермально в дозі 2-4 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2-4 г гелю) або 4-8 мг по пероральним формам (Прогінова), з 12-14-го дня додають прогестерон (мікронізований 400-600 мг). Перенос роблять на 6-7-й день від початку курсу прогестерону. Під час вагітності, яка настала, можливо продовжувати гормональну підтримку до кінця першого триместру.

### **6.3. При донорстві ооцитів з перенесенням ембріонів**

До і після перенесення ембріонів, отриманих з донорських ооцитів, як і у випадках з використанням донорських ембріонів, жінкам з недостатністю яєчників або за їх відсутності потрібна МГТ препаратами естрогенів (до перенесення) і поєднання гестагенів з естрогенами (після перенесення). Без адекватної МГТ прегравідарна трансформація ендометрія, а значить і імплантація ембріонів, неможливі. Слід підкреслити, що жінки в період перименопаузи і при передчасному виснаженні яєчників, а також жінки, які перебувають у стійкій менопаузі, з видаленими яєчниками, синдромом передчасного виснаження або

резистентними яєчниками потребують МГТ не тільки в циклах ДРТ, але і для повсякденної корекції гормонального дефіциту.

Слід врахувати, що рівні гонадотропінів стійко підвищені (ФСГ > 30 МО/л), а в яєчниках не візуалізуються фолікули або яєчники відсутні.

Переконливих даних про переваги отримання естрогенового препарату, схеми та дози у даній групі пацієток не отримано. Слід врахувати, що застосування трансдермальних форм краще з огляду на їх більш сприятливий метаболічний профіль враховуючи, що пацієнтки, як правило, старшого віку із соматичними та метаболічними порушеннями. При настанні вагітності логічно у такого контингенту пацієток продовжувати естрогенну підтримку трансдермально.

Доцільно призначати підготовчу терапію впродовж 2-3 міс для формування ендометрія і підготовки матки до імплантації плодового яйця. З цією метою краще призначати циклічну гормональну терапію так само, як і в лікувальному циклі, і стежити за станом ендометрія при динамічному ультразвуковому моніторингу. Естрогени призначають трансдермально в дозі 2 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2 г гелю) або Лензетто 2-3 натискування (в залежності від товщини ендометрія та рівня естрадіолу в крові з 14-го дня формованого циклу. До естрогенів додають препарати прогестерона (мікронізований прогестерон 400 мг). При достатній трансформації ендометрія препарати призначають в тому ж режимі в наступному місяці. Якщо ж параметри ендометрія незадовільні, в фолікулярну фазу додають естрогени – не більше 4 мг по трансдермальним формам (Дивігель 4 г гелю), що відповідає 8 мг по пероральним формам або Лензетто – 3 натискування. При недостатньому зростанні і неадекватній трансформації ендометрія збільшення доз препаратів, що вводяться вище зазначених необґрунтовано. Необхідно оцінити стан порожнини матки, виконавши гістероскопію, спробувати з'ясувати причину неадекватної реакції ендометрія і почати тривале лікування, використовуючи невеликі дози гормонів і неспецифічні засоби, спрямовані на поліпшення

мікроциркуляції та метаболічних процесів в ендометрії. При достатній трансформації ендометрія незайвим буде провести його пайпель-біопсію на 6-8-й день від моменту призначення прогестерону з оцінкою морфології (ендометрій повинен відповідати середній стадії секреції) і, якщо є можливість, імуногістохімічний аналіз з визначенням параметрів «імплантаційного вікна». Важливо пам'ятати, що вагітність, яка настала на тлі корегуючої естрогенної терапії, не має жовтого тіла, яке повинно продукувати необхідні гормони. У зв'язку з цим припинення лікування до терміну 8-9 тижнів вагітності призведе до її втрати!

Якщо пацієнтка має менструації, але вони нерегулярні та періодично персистують фолікулярні кісти, ендометрій у них характеризується неадекватним гормональним впливом. ФСГ коливається в різних циклах від 10 до 20 МО/л, естрогени в межах базального рівня, але прогестерон відсутній, жовтого тіла в яєчниках немає. У цій ситуації слід негайно приступити до призначення гормональної терапії, а переносити ембріон не слід. Є сенс виконати гістероскопію, оцінити особливості порожнини матки, дослідити морфологію ендометрія для виключення органічних змін, ввести депо агоніста ГнРГ для пригнічення власної активності гіпоталамо-гіпофізарн-яєчникової системи, а при досягненні її десенситизації почати корегуючу естрогенну терапію за вищеописаною методикою.

#### **6.4. При «тонкому» ендометрії**

«Тонкий» ендометрій залишається суперечливою проблемою при застосуванні ДРТ. У літературі відсутній загальновизнаний підхід як до визначення поняття «тонкого» ендометрія, так само як і до шляхів, що ведуть до вирішення цієї проблеми.

«Тонкий» ендометрій вважається при його товщині (М-ехо) в кінці проліферативної / початку секреторної фази менше 8 мм.

Причинами тонкого ендометрія органічної природи є:

- внутрішньоматкова патологія:
  - перегородки,
  - синехії,
  - субмукозна лейоміома,
  - поліпоз,
  - гіперплазія;
- аденоміоз;
- автоімунні захворювання;
- хронічний ендометрит;
- ятрогені:
  - хіміотерапія,
  - гормонотерапія,
  - променева терапія,
  - тривалий прийом КОК, КЦ.

Діагностичний алгоритм дій лікаря при цьому наведений на рисунку 2.

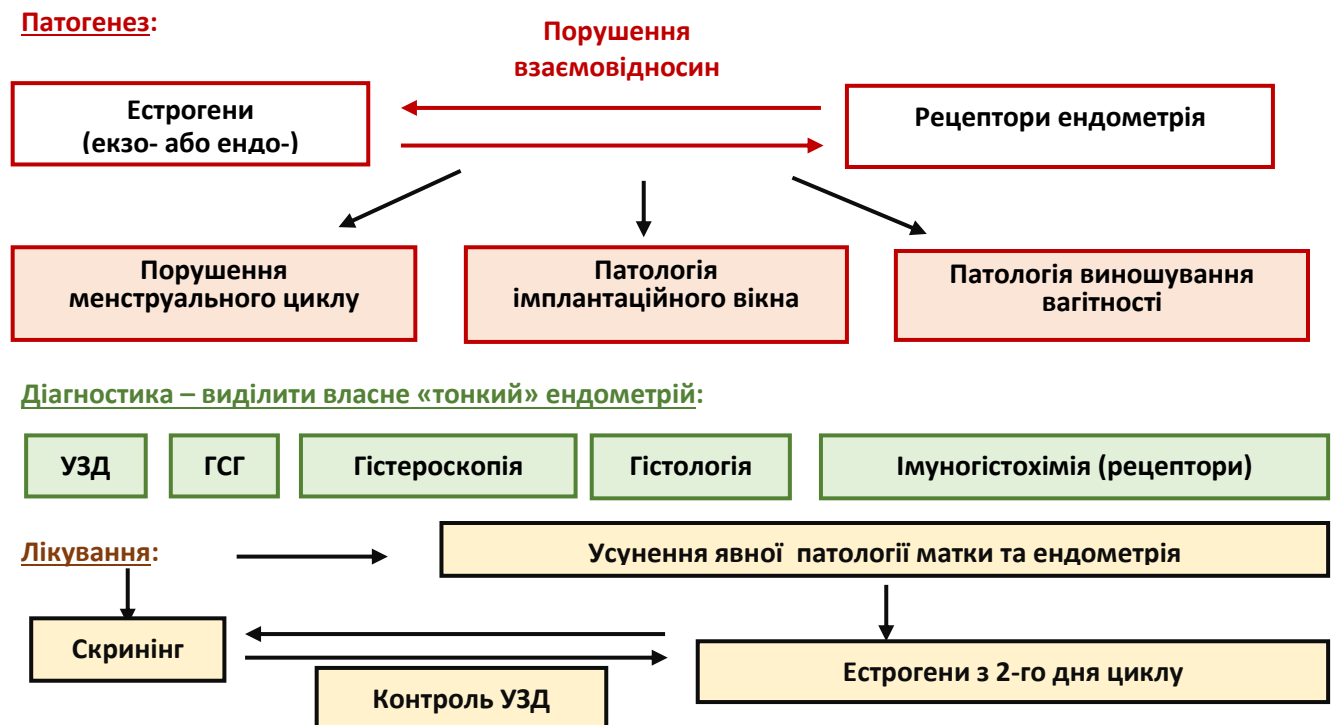


Рис. 2. Діагностичний алгоритм дій лікаря при «тонкому» ендометрії

## 6.5. При матковому факторі безпліддя

Жінки з вродженими аномаліями матки, в основному, страждають на невиношування вагітності і, рідше, безпліддя. Для корекції анатомічних дефектів матки використовуються тільки хірургічні методи – метропластика (за наявності двох маток або дворогої матки) та гістерорезектоскопія – за наявності перетинок (повних та часткових).

Частота внутрішньоматкових синехій у жінок з безпліддям становить 5-7%. Основним методом діагностики внутрішньоматкових синехій є гістероскопія. Лікування даної патології зводиться до розсічення синехій під контролем гістероскопії з подальшою циклічною гормонотерапією впродовж 3-6 міс.

Метою естрогенотерапії при гіпоплазії ендометрія є прагнення не тільки домогтися збільшення його товщини, а й викликати морфофункціональні перетворення з достатнім рецепторним та імплантаційним потенціалом.

Вважається, що у жінок з безпліддям для корегуючої естрогенної терапії слід застосовувати тільки натуральні естрогени (похідні 17 $\beta$ -естрадіолу), а також препарати натурального прогестерону або його похідні. Введення естрогенів починають з першої доби післяопераційного періоду: естрогени трансдермально в дозі 2 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2 г гелю) або Лензетто 1-3 натискання. Перший місяць можна починати зразу з 2-х натискувань Лензетто, перегляд дози на 3 натискування може бути на другий чи третій місяць терапії в залежності від товщини ендометрію при УЗД. З 15-го по 25-й день менструального циклу до терапії додають препарати прогестерону (дідрогестерон – 20 мг / добу, мікронізований прогестерон – 400 мг).

У наступні два цикли гормональну терапію призначають впродовж 21 дня (з 5-го по 25-й день). Курси циклічної гормональної терапії, які проводяться, сприяють регенерації слизової оболонки матки та її повноцінному відторгненню під час менструації, перешкоджають повторному утворенню синехій,

стимулюють рецепторну активність ендометрія на етапі підготовки до імплантації.

Основою підготовки ендометрія до імплантації є гормональна стимуляція. Адекватність отриманої відповіді на гормональний сигнал залежить від представленості рецепторів естрадіолу і рецепторів прогестерону в тканинах-мішенях. Препарати естрогенів і прогестинів, які використовують при проведенні гормональної терапії, є одними з найбільш сильнодіючих препаратів. Зв'язуючись із стероїдними рецепторами в організмі пацієнтки, вони впливають на транскрипцію багатьох тисяч генів в самих різних тканинах організму. Фізіологічна дія гормонів є дуже широкою і може призводити не тільки до того чи іншого бажаного ефекту, а й до несприятливих явищ (гіперкоагуляція, тромбоз, тромбоемболія, дисфункція печінки тощо). Саме тому необхідно дотримуватися показів та протипоказів при призначенні стероїдних гормонів і вибирати найбільш безпечний шлях введення естрогенів в організм жінки.

Можливість застосування трансдермальних естрогенів для стимуляції проліферації ендометрія у пацієнок з «тонким» ендометрієм підтверджена в дослідженнях Chi et al. (2018). Призначення трансдермального 0,06% гелю 17  $\beta$ -естрадіолу в дозі 5 г/добу (відповідає дозі естрадіолу 3 мг/добу) протягом 2-х місяців після гістерорезектоскопії з приводу внутрішньоматкових синехій (n = 18) статистично достовірно збільшувало товщину ендометрія з  $4,25 \pm 0,72$  мм до  $7,64 \pm 1,54$  мм (p < 0,05). При поєднанні естрогенної підтримки з прийомом аспірину в дозі 100 мг / добу (n = 20) товщина ендометрія зростала з  $4,18 \pm 0,91$  мм до  $9,12 \pm 1,78$  мм (p < 0,05). Дослідження оцінювало природну фертильність і не включало пацієнок в програмах ДРТ (результативність у даного контингенту хворих продовжує залишатися предметом вивчення).

**6.6. При зниженому оваріальному резерві та «бідній відповіді» яєчників**  
Знижений оваріальний резерв і «бідна відповідь» яєчників характерні для наступних клінічних ситуацій:

- вік  $\geq 40$  років або будь-який інший фактор ризику «бідної відповіді» (резекція яєчників та ін.);
- «бідна відповідь» на стандартну (звичайну) стимуляцію яєчників в анамнезі ( $\leq 3$  ооцитів при використанні стандартного протоколу стимуляції);
- зниження показників маркерів оваріального резерву, таких як число антральних фолікулів (AFC) 5-7 та менше або АМГ 0,5-1,1 нг/мл (болонські критерії).

Лабораторним відображенням зниженого фолікулярного резерву і потенційно «бідної відповіді» яєчників на стимуляцію є підвищення рівня ФСГ  $> 12$  мМО/мл і зниження рівня АМГ  $< 1$  нг/мл. Слід зазначити, що проблема недостатньої кількості ооцитів тісно пов'язана з їх якістю: чим нижче яєчниковий резерв, тим нижче якість ооцитів і гірші результати ДРТ.

З існуючих підходів, спрямованих на вирішення проблеми «бідної відповіді», заслуговує на увагу «естрогеновий праймінг».

ЕП – пригнічення повторного піку ФСГ в середині лютеїнової фази, формування більш повноцінної групи антральних фолікулів, що мають кращу чутливість до гонадотропінів. Методику запропонували R. Fanchin et al. (2003). Вони ж в 2004 році показали, що аналогічно діють ант-ГнРГ за 3-4 дні до початку циклу та з 1-го по 3-й день циклу. Відповідно до даних Hill M. et al. (2007), Chang E. et al. (2012, 2013), які досліджували залежність результатів клінічних вагітностей від застосування ЕП в програмах ДРТ, статистично значимої різниці не виявлено. Reynolds K. в 2013 році показали, що частота настання клінічної вагітності вище при застосуванні ЕП разом з ант-ГнРГ. Метод полягає в призначенні з 21-го дня менструального циклу, що передує лікувальному (в деяких дослідженнях – впродовж 2-3 міс.), препаратів естрогенів. Доцільно використовувати естрогени, які за принципом зворотного зв'язку пригнічують секрецію ФСГ, тим самим підвищують чутливість яєчників до подальшої



стимуляції: наприклад, трансдермально в дозі 2 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2 г гелю), Лензетто – 3 натискування.

### **6.7. При стимуляції яєчників кломіфен цитратом та летрозолом**

Стимуляцію яєчників КЦ та летрозолом обґрунтовано вважають класичним показанням для призначення естрогенів. В основному КЦ використовують для стимуляції яєчників без проведення ЗІВ. Показаннями є синдром полікістозних яєчників, мультифолікулярні яєчники, нез'ясовне безпліддя, малі форми зовнішнього генітального ендометріозу при прохідних маткових трубах та задовільних показниках спермограми.

Після проведення ультразвукового дослідження та оцінки стану яєчників призначають КЦ в дозі 100 мг/добу або Летрозол в дозі 5 мг/добу з 2-3-го або 5-го дня циклу впродовж 5 днів. При досягненні домінантним фолікулом розмірів 14-15 мм та тонкому ендометрії призначають естрогени, переважно трансдермально в дозі 2-4 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2-4 г гелю), що відповідає 4-6 мг по пероральним формам або Лензетто – 3 натискування. Прийом естрогенів продовжують в лютеїновій фазі індукованого циклу спільно з препаратами прогестерону і в першому триместрі вагітності.

За схожою схемою застосовуються естрогени при стимуляції яєчників гонадотропінами в програмах допоміжних репродуктивних технологій. При проведенні стимуляції гонадотропінами може бути виявлено тонкий ендометрій, тобто не більше 6 мм на 8-9-й день менструального циклу. У цих випадках призначають естрогени, переважно трансдермально, в дозі 2 мг 17 $\beta$ -естрадіолу (Дивігель 2 г гелю), що відповідає 4 мг по пероральним формам або Лензетто 3 натискування.

Необхідно пам'ятати, що максимальними дозами є 6 мг/добу трансдермально, і 8 мг перорально. Призначення великих доз або комбінація

трансдермального і перорального способів введення естрогенів не підвищують ефективність терапії, але збільшують ризик розвитку побічних ефектів.

На закінчення хотілося б відзначити, що ризики від проведення гормональної терапії естрогенами можуть бути зведені до мінімуму при правильному виборі дози і шляху введення лікарської форми препарату.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. – М.: Медицина, 1999. – 327 с.
2. Исакова Э.В. Эффективность программы «Донорство ооцитов» и сравнительная оценка разных протоколов поддержки посттрансферного периода // Проблемы репродукции – 2004. – Т. 10, №1. – С. 32–35.
3. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Леонов Б.В. и др. Применение утрожестана после переноса эмбрионов в полость матки в программе ЭКО и ПЭ / В кн.: «Лечение женского и мужского бесплодия . Вспомогательные репродуктивные технологии». Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н.Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
4. Каппушева Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2001. – 282 с.
5. Кулаков В.И., Волков Н.И., Волосенок И.В. Применение оперативных вмешательств при подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ / В кн.: «Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии». Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н.Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – С. 282–294.
6. Лысая Т.Н., Астахова Т.М., Кочиева М.Л. Особенности течения и тактика ведения индуцированных беременностей / В кн.: «Бесплодный брак. Руководство для врачей». Под. ред. В.И.Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 536–561.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2000. – Т. 2; Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М., 2003.

8. Йен С.С.К. Хроническая ановуляция, обусловленная периферическими эндокринными нарушениями / В кн.: «Репродуктивная эндокринология». Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б. Джаффе. В 2 т. – Т. 1. – М.: Медицина, 1998. – С. 612–702.

9. Aydin T., Kara M., Turktekin N. Relationship between endometrial thickness and in vitro Fertilization intracytoplasmic sperm injection outcome // International Journal of Fertility and Sterility. – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 29–34.

10. Chi Y., He P., Lei L., Lan Y., Hu J., Meng Y., Hu L. Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion. Mol. Med. Rep. 2018; 17(5): 6337-44.

11. Song J., Gong F., Luo K-l. Application of percutaneous estradiol gel in frozen embryo transfer cycles. J. Reprod. Med. 2015; 24(7): 555-8.

12. Sun Xian-hua., Zang Li-li., Zhang Quan., Zou Shu-hua. Administration of estrogen by different delivery routes in frozen-thawed embryo transfer. J. Reprod. Med. 2014; 23(1): 29-32.

13. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst Rev. – 2011, Oct. – Vol. 5(10). – CD009154.

14. Whitehead SA, Nussey S (2001). Endocrinology: an integrated approach. Oxford: BIOS: Taylor & Francis. ISBN 1-85996-252-1.

15. Yoeli R., Ashkenazi J., Orvieto R. et al. Significance of Increased Endometrial Thickness in Assisted Reproduction Technology Treatments // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2004, Aug. – Vol. 21, №8.