

Спассти и сохранить,

или Современный взгляд на роль прогестерона во время беременности

9 июня этого года в роскошном столичном отеле «Премьер Палас» состоялся симпозиум «Современные аспекты невынашивания беременности с точки зрения эндокринной гинекологии и репродуктивной медицины», который был организован известной бельгийской фармацевтической компанией BESINS Healthcare. В работе этого профессионального форума приняли участие ведущие зарубежные и отечественные специалисты в области акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, а также более 300 практикующих врачей из всех регионов Украины. Столь значительный интерес акушеров-гинекологов и репродуктологов к проблеме невынашивания беременности совершенно закономерен, ведь сегодня их главная задача заключается в том, чтобы сохранить и обеспечить успешное вынашивание каждой желанной беременности. Как подчеркнул в своем приветственном слове главный акушер-гинеколог МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский, именно это является одним из важнейших шагов на пути к улучшению демографической ситуации в Украине.

Работу симпозиума открыл специально приглашенный организаторами авторитетный гость из Италии — основатель Международной школы перинатальной медицины, директор Европейской школы перинатальной медицины, руководитель Центра акушерства и репродуктивной медицины в Перуджии, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Университета Перуджии, профессор Джиан Карло Ди Ренцо. Этот всемирно

статей и 65 книг. Свой фундаментальный доклад профессор посвятил роли прогестерона во время беременности.



— Прогестерон является одним из важнейших гормонов, участвующих в процессе репродукции — он играет ключевую роль в успешной имплантации эмбриона и незаменим для дальнейшего сохранения беременности. Физиологическая

роль прогестерона в организме женщины на сегодняшний день уже хорошо изучена, однако его иммунологические эффекты и истинное значение дефицита в генезе невынашивания беременности были установлены только в последние годы. Предметом значительного научного и клинического интереса гинекологов в настоящее время остается и вопрос о том, какие пути введения препаратов прогестерона при наличии соответствующих показаний (профилактика и лечение угрозы выкидыша, привычного невынашивания беременности, преждевременных родов) следует считать оптимальными.

Прогестерон оказывает локальное модулирующее воздействие на эндометрий, реализующееся путем индукции многочисленных факторов роста и цитокинов, а также стимулирует дифференциацию эндометрия и процессы неоплазии. В норме при беременности уровень прогестерона в плазме крови резко повышается (до 125-200 нг/мл по сравнению с 11 нг/мл в лютеиновую фазу цикла), что обеспечивает ее пролонгацию. Критическое снижение уровня прогестерона в плазме крови, напротив, у большинства животных и у человека связано с началом родов. С точки зрения иммунологии беременность представляет собой особое состояние женского организма, сохраняющееся благодаря формированию сложной системы иммунологической толерантности. Если этого не происходит, наступившая беременность закономерно прерывается. Согласно современным научным данным именно прогестерону принадлежит ключевая роль в формировании иммунологической толерантности организма матери к антигенам плода. Помимо собственного иммуносупрессивного действия, прогестерон оказывает множество других иммунологических эффектов, доказанных в последние годы: повышает выработку Th2-цитокинов (противовоспалительных), вызывает продукцию так называемого прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), напрямую ингибирует естественные киллеры (NK-клетки), угнетает сократительную активность миометрия, снижает экспрессию окситоциновых рецепторов и др. Следует отметить, что согласно данным исследований, которые были получены в последние 5-6 лет, именно PIBF является ключевым регулирующим звеном, запускающим иммунологические механизмы сохранения беременности. PIBF смещает баланс цитокинов в сторону превалирования противовоспалительных цитокинов (Th2), увеличивает продукцию В-лимфоцитами асимметричных блокирующих антител,

помогающих скрыть антигены плода от материнской иммунной системы, снижает активность NK-клеток и блокирует их преобразование в лимфокин-активированные клетки (ЛИАК). Кроме того, PIBF ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты, снижая тем самым продукцию простагландинов. Если уровень прогестерона в организме женщины на ранних сроках беременности слишком низок для индуцирования выработки достаточного количества PIBF и запуска описанных механизмов, сохраняется активация NK, не происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов и, таким образом, резко повышается риск отторжения плода (спонтанный выкидыш). Дефицит прогестерона на более поздних сроках беременности чреват высоким риском преждевременных родов вследствие повышения на этом фоне сократительной активности матки.

Что же дают знания об иммунологических и других механизмах пролонгации беременности в реальной клинической практике? Какие препараты прогестерона следует применять при привычном невынашивании беременности, угрозе выкидыша и преждевременных родов и главное — какой путь введения этих лекарственных средств следует предпочесть? В настоящее время установлено, что натуральный прогестерон имеет гораздо меньше побочных эффектов, чем синтетические прогестины. Различные пути введения прогестерона обеспечивают разные его концентрации в организме. Это обусловлено особенностями его абсорбции. Например, пероральный путь введения натурального прогестерона характеризуется очень низкой биодоступностью: он плохо всасывается в ЖКТ и его абсорбция напрямую зависит от приема пищи. Кроме того, после перорального приема абсорбированный натуральный прогестерон подвергается быстрому метаболизму в печени, поэтому его эффективность существенно снижается. Инъекционные формы натурального прогестерона продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Однако из-за болезненности инъекции и осложнений, возникающих в месте введения, применение этих препаратов было ограничено. Именно поэтому в свое время и были разработаны пероральные формы аналогов прогестерона (синтетические прогестины). Однако их многочисленные побочные эффекты (задержка жидкости, андрогенный эффект, нарушения обмена веществ, изменения настроения, отрицательное влияние на липидный обмен и др.) заставили ученых искать другие пути решения проблемы низкой биодоступности натурального прогестерона при его пероральном приеме. Так была разработана технология микронизации натурального прогестерона. Эта уникальная технология позволяет увеличить площадь поверхности всасывания препарата в ЖКТ, улучшает его растворимость и значительно повышает абсорбцию препарата. Уровень абсорбции современных препаратов микронизированного натурального прогестерона, диаметр частиц которого составляет менее 10 мкм, при пероральном приеме достигает 90-95%. Следует подчеркнуть, что такой уровень абсорбции установлен для натурального микронизированного прогестерона, содержащегося



известный ученый является ведущим специалистом нескольких европейских объединенных научно-исследовательских проектов (EUROPOP, EUROPET, FECG, SAFE и др.), членом многих профессиональных обществ, организатором международных конгрессов, а также автором более 1100



в оригинальном препарате Утрожестан, но он не всегда достигается у аналогов, поэтому к выбору препарата клиницист должен подходить очень осторожно. Микронизированный натуральный прогестерон получают из растительного сырья (дикий мексиканский ямс и соя), и его молекулярная структура полностью соответствует прогестерону, вырабатываемому в организме женщины. Микронизированный натуральный прогестерон также применяют интравагинально — такой путь введения обеспечивает более плавное по сравнению с пероральным приемом повышение концентрации прогестерона в плазме крови, но более быстрое наступление клинического эффекта. Это происходит потому, что интравагинальное введение микронизированного натурального прогестерона обеспечивает достижение более высокой локальной концентрации прогестерона непосредственно в эндометрии за счет прямой доставки препарата в матку — так называемый эффект первого прохождения через матку (Bullett, 1997; Fanchin, 1997; Cicinelli, 2000). Интравагинальное введение прогестерона позволяет проводить «адресную терапию», давая максимальный клинический эффект и существенно снижая риск системных побочных эффектов.

Таким образом, в настоящее время оптимальным следует признать интравагинальное или пероральное применение натурального микронизированного прогестерона. Хочется также отметить, что только натуральный прогестерон, который на 100% идентичен по своей химической формуле эндогенному прогестерону, обладает всем спектром эффектов, необходимых для сохранения беременности. Например, только натуральный прогестерон обладает способностью выраженно угнетать сократительную активность миометрия.

Каковы же сферы клинического применения препаратов прогестерона? Одной из новейших сфер их использования является поддержание имплантации и сохранение беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно современным представлениям роль препаратов прогестерона при ВРТ заключается не только в подготовке эндометрия к имплантации, но и в снижении сократительной активности матки во время переноса эмбриона благодаря выраженному токолитическому эффекту, которым не обладают синтетические прогестины. В течение уже нескольких десятилетий препараты прогестерона используют в клинической практике при ведении пациенток с угрозой прерывания беременности, наиболее частой причиной которых (в особенности на сроке от 5 до 12 недель) являются децидуальные геморрагии. Натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан) воздействует на механизмы их развития — угнетает сокращения матки и продукцию простагландинов, поэтому его наиболее часто назначают при угрозе прерывания беременности на ранних сроках в большинстве стран мира. Назначение препаратов прогестерона однозначно показано женщинам с привычным невынашиванием. У женщин с привычным невынашиванием и недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) посредством терапии препаратами прогестерона можно предотвратить до 80-90% случаев последующих выкидышей.

Еще одной сферой терапевтического применения препаратов прогестерона остается профилактика преждевременных родов. Поскольку именно прогестерон отвечает за сохранение нормальной беременности, критическое снижение его уровня на фоне одновременного повышения концентрации окситоцина и простагландинов служит «сигналом» к началу родовой деятельности. Одним из основных факторов риска преждевременных родов является НЛФ. У пациенток группы высокого риска терапия препаратами прогестерона способна достоверно снизить как сам риск этого осложнения (Check, Lee 1991; Yemini et al, 1985; Keirse et al., 1989), так и показатели перинатальной смертности (Meis et al., 2003). При этом, как показали более поздние исследования (De Fonseca et al., 2003) интравагинальное

применение натурального микронизированного прогестерона не менее эффективно, чем внутримышечные инъекции препаратов прогестерона — оно позволяет снизить частоту преждевременных родов на 50%. Сопоставимый профилактический эффект (De Fonseca et al., 2007) достигается и при назначении Утрожестана беременным с укороченной шейкой матки (менее 1,5 см на сроке 20-22 недель). Все эти данные позволили нам включить рекомендации по назначению инъекционных форм прогестерона, а также применению натурального микронизированного прогестерона (Утрожестан) после острого токолиза в Руководство Европейской ассоциации перинатальной медицины по ведению спонтанных преждевременных родов (2006). Такая тактика обеспечивает предотвращение дальнейшего укорочения шейки матки, способствует пролонгации беременности вплоть до 36 недель и улучшению неонатальных исходов. Комбинированное применение препаратов натурального прогестерона с токолитическими средствами вполне обосновано, поскольку он не только обладает собственной токолитической активностью, но и усиливает действие бета-адреномиметиков (Di Renzo et al., 2005), что позволяет снизить их дозу во время токолитической терапии и повысить ее безопасность для матери и плода.

Таким образом, терапия препаратами прогестерона занимает достойное место в ведении женщин с привычным невынашиванием беременности, профилактике ее прерывания во 2-м и 3-м триместрах и предупреждении преждевременных родов, особенно у пациенток, уже имевших данное акушерское осложнение в анамнезе. При этом необходимо помнить, что препараты натурального микронизированного прогестерона продемонстрировали свою эффективность при применении по данным показаниям в клинических исследованиях.

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», главный внештатный специалист МЗ Украины по детской и подростковой гинекологии, руководитель отделения эндокринной гинекологии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук осветила в своем выступлении современные аспекты проблемы недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ).



— В 1929 г. Allen и Corner исследовали физиологию желтого тела и предположили, что именно дефицит прогестерона может приводить к невынашиванию беременности. В 1937 г. Rock и Bartlett впервые отметили потенциальную значимость изменений морфологии эндометрия в секреторную фазу цикла в генезе бесплодия и невынашивания. Уже в 1949 г. Jones была выдвинута гипотеза о запоздалом созревании эндометрия как о причине бесплодия и выкидышей в ранние сроки, а в 1950 г. были опубликованы аналогичные работы Noyes, Hertig и Rock, в которых в качестве золотого стандарта оценки НЛФ были предложены гистологические эндометриальные критерии соответствия фазе цикла. Затем почти на 30 лет интерес к изучению проблемы НЛФ практически угас, и только бурное развитие ВРТ дало новый толчок к исследованиям в этой области. Современное определение НЛФ было дано в 2002 г. A.J. Castelbaum: это — состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (меньше 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня.

Клинические проявления НЛФ хорошо известны и дают возможность при оценке анамнеза беременной женщины с высокой долей вероятности предположить существование у нее НЛФ еще до наступления беременности. К ним относят овulatoryные

дисфункциональные маточные кровотечения, нарушения менструального цикла (овуляторная олигоменорея, опсоменорея), предменструальный синдром, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие и выкидыши в анамнезе. Неспецифическими клиническими симптомами прогестероновой недостаточности могут быть прибавка массы тела, слабость, снижение либидо, депрессия, головные боли, боли в суставах, перемены настроения. Как правило, такие женщины во время беременности, особенно в 3-м триместре, напротив, отмечают улучшение общего самочувствия — высокий уровень прогестерона обеспечивает им ощущение прилива сил и энергии, которого не было до беременности. Клинические признаки прогестероновой недостаточности на сегодняшний день отмечают у все большего количества пациенток, поскольку в настоящее время все мы живем в «эпоху относительной эстрогенной доминантности», что связано с воздействием большого количества ксеноэстрогенов окружающей среды (пищевой пластик, моющие средства, солнцезащитные кремы, лосьоны, спермициды, освежители воздуха, пищевые продукты промышленного производства — мясо кур, свинина, овощи, выращенные с использованием гербицидов и пестицидов и др.), а также с резким уменьшением количества беременностей и родов на протяжении жизни. Клиника синдрома относительной эстрогенной доминантности, описанного J. Lee в 1996 г., включает артериальную гипертензию, склонность к задержке жидкости (отеки), повышение свертываемости крови, гинекоидное ожирение, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, мастодирию, гиперпролиферативные процессы эндометрия и эпителия протоков молочной железы.

Диагностика НЛФ предполагает проведение двукратного гистологического исследования пайпель-биоптатов эндометрия на 22-24-й день цикла. Диагноз НЛФ считают правомочным при отставании созревания



эндометрия более чем на 3 дня от фазы цикла. Необходимо проведение не менее 2 последовательных биопсий, так как доказано, что НЛФ спорадически встречается и у здоровых женщин. При первой положительной биопсии вторая оказывается положительной, по разным данным, в 20-80% случаев. Если результаты последовательных биопсий расходятся, выполняется третья. Однако, если учесть, что биопсия является оператор-зависимым методом исследования и всегда существует вероятность субъективной ошибки в интерпретации полученных результатов (до 27% при оценке одним и тем же исследователем, до 65% при оценке несколькими исследователями), в окончательной диагностике НЛФ у конкретной пациентки решающая роль все же принадлежит врачу-клиницисту, интегрально оценивающему все имеющиеся данные.

Сегодня в диагностике НЛФ предпочтение отдается неинвазивным методам исследования функционального характера.

Продолжение на стр. 60.

Спаси и сохрани,

или Современный взгляд на роль прогестерона во время беременности

Продолжение. Начало на стр. 58.

Используются тесты функциональной диагностики (базальная температура, гормональная кольпоцитология, тесты на определение овуляции), УЗИ-мониторинг менструального цикла с доплерографией, определение уровня прогестерона в крови (об НЛФ свидетельствует его абсолютное снижение <10 нг/мл на 7-е сутки после установленной овуляции). Перспективным методом оценки степени децидуальной трансформации эндометрия в будущем может стать определение концентрации гликоделина А (а2-микроглобулина фертильности) в смывах из полости матки.

Следует отметить, что развитие НЛФ, с одной стороны, связано с недостатком прогестерона, а с другой — с поражением рецепторов к прогестерону. К развитию НЛФ у женщин приводят многие причины: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром оперированных яичников, воспалительные и спаечные процессы, гипоестрогения, чрезмерные физические и/или эмоциональные нагрузки, применение некоторых лекарственных препаратов (в частности, ингибиторов ЦОГ). Нами получены интересные данные о роли в генезе НЛФ хронического стресса. Показано, что при хроническом стрессе в организме женщины повышается уровень свободных радикалов, разрушаются митохондрии, истощаются надпочечники, в результате чего из прегненолона в первую очередь синтезируется кортизол, а не прогестерон. Также повышается уровень пролактина, а при гиперпролактинемии происходит ингибирование стероидогенного регуляторного протеина (STAR), который обеспечивает транспорт холестерина в митохондрии. Кроме того, для доставки используемого для синтеза прогестерона холестерина в желтое тело, как известно, необходим массивный кровоток. При НЛФ кровоснабжение желтого тела нарушается преимущественно за счет ангиоспазма, формированию которого, в свою очередь, способствуют хронические воспалительные заболевания, гипоестрогения и симпатикотония (О.В. Булавенко, 2006). Таким образом, НЛФ представляет собой не только полиэтиологическую, но и мультифакториальную патологию.

Какие же данные обосновывают целесообразность назначения препаратов прогестерона при НЛФ? Регуляция желтого тела осуществляется за счет центральных нейроэндокринных механизмов (импульсная секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ауто- и паракринных механизмов. При этом во 2-й половине лютеиновой фазы импульсная секреция прогестерона осуществляется автономно, поддерживая секрецию ЛГ. Таким образом, при недостаточной продукции прогестерона яичниками происходит снижение секреции ЛГ, что, в свою очередь, приводит к недостаточной стимуляции им яичников и замыканию этого «порочного круга». Для того чтобы разорвать его, при центральном стрессорном нарушении гормонального генеза необходимо введение достаточного количества прогестерона извне для стимуляции выработки ЛГ и формирования правильного фолликулогенеза в следующем цикле. Функция желтого тела наиболее чувствительна к стрессу, поэтому НЛФ по праву можно рассматривать как первое субклиническое стресс-индуцированное расстройство. Поэтому **назначение препаратов прогестерона в лютеиновую фазу в течение нескольких последовательных циклов позволяет не только скорректировать НЛФ, но и является компонентом прегравидарной подготовки**, проводить которую

женщинам с этой патологией целесообразно в течение 2-3 циклов до планируемого зачатия.

Нами предложено выделение нескольких ведущих этиопатогенетических вариантов НЛФ: при тиреоидной дисфункции, при гиперпролактинемии, при овляторной форме поликистоза яичников, гипер-, нормо- или гипогонадотропной овариальной дисфункции. В зависимости от этого предложены методы обследования, которые дают возможность отнести НЛФ у конкретной женщины к тому или иному этиопатогенетическому варианту.

Подходы к лечению НЛФ также зависят от этиопатогенеза и клинических проявлений, однако в качестве базовой терапии при данной патологии патофизиологически и клинически обосновано назначение препаратов прогестерона во 2-й фазе цикла.

Таким образом, первичной задачей терапии НЛФ должно быть создание оптимальных условий для созревания фолликула и овуляции путем устранения нарушающих их специфических и неспецифических воздействий. Для этого в первую очередь необходима модификация образа жизни, режима и характера питания, изменение условий труда женщины. Важной и патогенетически обоснованной составляющей прегравидарной подготовки женщин, которые находятся в состоянии психосоциальной дезадаптации, является назначение препаратов прогестерона.

Президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Украинского государственного института репродукции НМАПО им. П.Л. Шупника, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Юзько акцентировал внимание участников симпозиума на особенностях ведения беременности, наступившей в результате использования различных ВРТ.



— В Украине сегодня выполняются все основные методики ВРТ. В настоящее время в нашей стране насчитывается 30 государственных и частных клиник репродуктивной медицины. Каждый год у нас выполняется около 10 тыс. циклов

ВРТ, что составляет около 170 циклов на 1 млн населения. Что касается клинических исходов циклов ВРТ в Украине, то, по данным 2007 г., беременность после IVF (экстракорпорального оплодотворения) наступает в 35,6% случаев (что сопоставимо с европейскими показателями), а завершается рождением одного или более живых младенцев в 27,5% случаев. Из года в год снижается частота самопроизвольных выкидышей и аборт по медицинским показаниям после применения ВРТ, а частота случаев эктопической беременности не превышает таковую при естественном зачатии. Основными этапами IVF являются индукция овуляции, забор созревших ооцитов, культивирование эмбрионов в лабораторных условиях, перенос эмбрионов в полость матки, поддержание их имплантации и дальнейшего развития.

При этом первым ключевым моментом является успешная имплантация blastocysts, что напрямую зависит как от качественных характеристик переносимых эмбрионов, так и от состояния эндометрия. Показано, что при толщине эндометрия менее 8 мм наступление имплантации маловероятно, и частота успешного наступления беременности достоверно повышается

при толщине эндометрия ≥ 11 мм. Помимо толщины эндометрия, важное значение для успешной имплантации эмбриона имеет его структура и рецептивность.

Ведь, несмотря на перенос эмбриона непосредственно в полость матки, репродуктологи могут получить внематочную беременность, которая на первый взгляд кажется парадоксом, так как при вспомогательных репродуктивных технологиях эмбрион не проходит по маточной трубе, а помещается непосредственно в полость матки. **Еще в 1945 г. P. Viganò и соавт. провозгласили такой афоризм: «Бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нереперитивного эндометрия».** Перенос эмбрионов будет также безуспешным, если отсутствует синхронизация между стадией развития эмбриона и эндометрия — так называемое окно имплантации. Именно поэтому для поддержки лютеиновой фазы репродуктологи руководствуются выбором препарата, вызывающего не просто достаточную секреторную трансформацию эндометрия, но и способного синхронизировать его со стадией развития эмбриона и тем самым обеспечить имплантацию и дальнейшее развитие беременности.

Интравагинальное применение Утрожестана (микронизированный прогестерон, идентичный прогестерону, который синтезируется желтым телом) обеспечивает максимальную концентрацию прогестерона в эндометрии, способствует необходимой трансформации и рецептивности эндометрия (E. Cincinelli et al., 2000; H.M. Fatemi et al., 2007), а самое главное — обеспечивает более высокую частоту имплантации и сохранения беременности как в циклах IVF, так и при интрацитоплазматическом введении спермиев в ооцит (ИКСИ) (M. Manno et al., 2005). Это подтверждается проведенным недавно исследованием H.M. Fatemi, C. Bourgain «Сравнительная оценка влияния перорального дидрогестерона и влагалищного микронизированного прогестерона (Утрожестан) на секреторную трансформацию эндометрия...», в котором сравнивается секреторная трансформация эндометрия, полученная в результате восполнения дефицита прогестерона с применением натурального прогестерона и синтетического аналога прогестерона. Это исследование наглядно продемонстрировало, что после предварительной подготовки эндометрия эстрогенами у пациенток с преждевременным угасанием функции яичников применение вагинального микронизированного прогестерона к 21-му дню индуцированного (лечебного) цикла позволяет добиться более синхронного развития эндометрия и достижения более высоких концентраций прогестерона и более низких концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, чем применение перорального дидрогестерона.

От степени и синхронности созревания эндометрия напрямую будет зависеть частота имплантации, достаточная глубина инвазии трофобласта и процесс плацентации, а следовательно, и исход беременности.

Согласно предварительным данным международного опроса сотрудников различных зарубежных репродуктивных клиник все они используют только натуральный прогестерон в различных формах выпуска для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ (www.ivf-worldwide.com).

Один из мировых лидеров в области репродуктологии, глава Центра репродуктивной медицины в Бельгии Поль Деврой (Paul Devroey), выдающимся достижением которого стало открытие метода интрацитоплазматического введения спермиев в ооцит (ИКСИ), подчеркивает целесообразность использования при применении ВРТ именно натурального микронизированного прогестерона: «...наш центр с 1990 года использует исключительно натуральный микронизированный прогестерон, вводимый интравагинально (UTROGESTAN, BESINS HEALTHCARE) в дозе 600 мг для

поддержания лютеиновой фазы у пациенток, которым проводилась стимуляция ФСГ с антагонистом ГнРГ для процедур ОИВ-ИКСИ» (2006).

В настоящее время вероятность имплантации у пациентки с бесплодием при применении ВРТ можно спрогнозировать. Очень важным прогностическим фактором является возраст женщины, который иногда оказывается решающим в фолликулогенезе. К сожалению, средний «возраст бесплодия» в Украине в настоящее время составляет 9,6 лет! За эти годы женщины переносят, как правило, несколько операций, инвазивных процедур и стимуляций яичников, переживают серьезные семейные и психологические проблемы, и только после этого, уже в зрелом возрасте, их направляют на IVF. Очень часто драгоценное время уже оказывается упущенным. Женщина с диагнозом «бесплодие» живет в состоянии постоянного сильного стресса, и у каждой имеются те или иные гормональные нарушения, способствующие формированию НЛФ: гипоестрогения, гипосекретия ФСГ, гиперандрогения и др. У подавляющего большинства пациенток оставляет желать лучшего и состояние эндометрия — как правило, он патологически изменен в результате предшествующих воспалительных заболеваний, операционных травм при выполнении абортов, диагностических выскабливаний и других инвазивных процедур.

Необходима ли поддержка лютеиновой фазы в циклах IVF? На сегодня на этот вопрос можно дать однозначный утвердительный ответ. Она необходима для того, чтобы нивелировать отрицательное действие используемых в циклах IVF агонистов и антагонистов ГнРГ и самой по себе программы контролируемой стимуляции яичников, а также для профилактики потерь долгожданной беременности. Репродуктологам хорошо известно, что применение ВРТ — это всегда «запрограммированная» НЛФ, обусловленная, помимо вышеперечисленных ятрогенных воздействий, и удалением клеток-предшественников желтого тела в процессе забора яйцеклеток. Необходимую при проведении ВРТ поддержку лютеиновой фазы можно обеспечить только с помощью препаратов прогестерона. Сегодня препараты прогестерона представлены в лекарственных формах для внутримышечного, перорального, интравагинального применения, при этом каждый из этих путей введения имеет как свои преимущества, так и недостатки.

Как уже было отмечено ранее, в большинстве стран мира в клиниках репродукции используют натуральный микронизированный прогестерон, вводимый интравагинально, или комбинируют его с внутримышечным введением. Эффективность и безопасность такой тактики подтверждена и результатами международных исследований. В репродуктологии особенно важно локальное воздействие прогестерона на эндометрий, а не его системный эффект, и это наилучшим образом достигается именно при его интравагинальном введении благодаря эффекту первичного прохождения через матку. Вагинальный путь введения прогестерона предпочтительнее и при проведении циклов ИКСИ. В международных протоколах (De Fonseca et al., 2001; J.W. Dodd et al., 2006) в качестве стандарта поддержания лютеиновой фазы и беременности после IVF рекомендуют назначать микронизированный натуральный прогестерон (Утрожестан).

Таким образом, основываясь на международном опыте и данных исследований, однозначно можно сказать о том, что препаратом выбора для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ является натуральный микронизированный прогестерон — Утрожестан. Утрожестан — это первый натуральный микронизированный прогестерон, благодаря применению которого на протяжении более 30 лет появляются на свет очень долгожданные малыши.

Подготовила Елена Барсукова

