

Цыганенко С.В., Зильбер М.Ю., Бувев Ю.Е.

Дифференцированный подход к назначению гормональной терапии на ранних сроках гестации после ЭКО и ПЗ

Гинекологическое отделение МУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

Tsiganenko S.V., Zilber M.J., Buev Y.E.

Differentiated tactics of conducting early terms gestation after ART

Резюме

Цель исследования - оценить различные схемы гормональной поддержки гестации и выработать дифференцированный подход к гормональной терапии после экстракорпорального оплодотворения. Материал и методы. Проспективное рандомизированное исследование. 192 беременные с помощью ЭКО. Основную группу составили беременные, у которых применялась гормональная монотерапия только Дюфастоном или Утрожестаном. 2 группа сравнения - это беременные, которым назначалась комбинированная терапия. Результаты. Было выявлено 19 вариантов применяемой гормональной терапии, которая сочетала различные препараты прогестерона в монотерапии и его комбинации с другими препаратами. Исходы лечения оценивались по следующим показателям: соответствие размеров эмбриона сроку эмбриотрансфера, наличие и размеры отслоек хориона и их изменение в динамике и клинические симптомы. После лечения в стационаре в группе женщин, получавших гормональную монотерапию процент прогрессирующих беременностей составил 82,6%, а в группе комбинированной терапии 73,5%. Выводы. При ведении ранних сроков беременности наиболее целесообразным и необходимым является назначение гормональной монотерапии, причем предпочтительней использование Дюфастона. Нерациональная гормональная терапия при наличии кровянистых выделений может усугублять гемостазиологические нарушения.

Ключевые слова: ЭКО, гормональная поддержка гестации, ранние сроки беременности

Summary

Research objective - to estimate various schemes of hormonal support gestation and to develop the differentiated approach to hormonal therapy after ARA. Material and methods. Prospective randomized research, 192 pregnant women by means of ARA. The basic group was made by pregnant women at whom hormonal monotherapy only was applied by Djufastonom or Utrozhestanom. 2 group of comparison are pregnant women whom the combined therapy was appointed. Results. 19 variants of applied hormonal therapy which combined various preparations of a progesterone in monotherapy and its combinations with other preparations have been revealed. Treatment outcomes were estimated on following indicators: conformity of the sizes of an embryo to term embriotransfer, presence and the sizes horion separations and their change in dynamics and clinical symptoms. After treatment in a hospital in group of the women receiving hormonal monotherapy percent progressing pregnancy has made 82,6%, and in group of the combined therapy of 73,5%. Conclusions. At conducting early terms of pregnancy by the most expedient and appointment of hormonal monotherapy is necessary, and use of Djufastona is more preferable. Irrational hormonal therapy at presence bloody discharge can aggravate hemostasiology infringements.

Key words: ARA, Hormonal support gestation, early terms of pregnancy

Введение

В последние годы в условиях активного развития репродуктологии, практикующий врач все чаще начал сталкиваться с индуцированными беременностями. Беременность, наступившая в результате ЭКО, исходно отягощена факторами соматического (82,3%) и акушерско-гинекологического анамнеза (56%) [1]. Изначально за-

кладывается в специфических условиях и нуждается в поддерживающей гормональной терапии.

В городе Екатеринбурге имеется 3 центра, осуществляющих вспомогательные репродуктивные технологии, в каждом работают несколько врачей - репродуктологов, однако суть проблемы на сегодняшний день заключается в том, что не существует общепринятых алгоритмов

гормональной поддержки, схемы различаются по сочетанию препаратов, формам их введения и дробностью применения [2]. В результате женщины, попадая в районные женские консультации, перинатальные центры, стационарные и дневные отделения патологии беременности имеют большое разнообразие схем и препаратов, включая комбинации нескольких форм прогестерона, эстрогены, кортикостероиды [3].

Исходя из этого, не хватает четкой дифференцировки и выработки единой системы ведения пациенток после ЭКО.

Цель исследования – оценить различные схемы гормональной поддержки гестации и выработать дифференцированный подход к гормональной терапии после экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы

В данной статье мы хотели представить первый этап нашей работы. В проспективное рандомизированное исследование, проводившееся на базе гинекологического отделения ЦГКБ №24 г.Екатеринбурга в 2008-2010 годах были включены 192 беременные с помощью ЭКО, получавшие сохраняющую терапию в сроках гестации до 13,5 недель. Основную 1 группу (n=96) составили беременные, у которых применялась гормональная монотерапия только Дюфастоном (подгруппа 1а, n=48) или Утрожестаном (подгруппа 1б, n=48). 2 группа сравнения (n=96) – это беременные, которым назначалась комбинированная терапия. Причем группу сравнения мы разделили на подгруппу 2а (n=48), в которой использовалось сочета-

ние Дюфастона и Утрожестана и подгруппу 2б (n=48), где дополнительно к Дюфастону и Утрожестану добавлялись препараты других групп. Исходные схемы женщинам были назначены в центрах репродуктивной медицины после ЭКО. Все женщины поступали в стационар с жалобами на кровянистые выделения из половых путей и боли внизу живота. Оценивались жалобы в динамике, результаты общеклинических анализов, проводилась ультразвуковое исследование с фетометрией. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft® Excel 2007 и Stat Soft 6.0. Достоверность различий между группами оценивалась критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение

С первых дней всем беременным назначалась сохраняющая беременность терапия, включающая спазмолитики, гемостатические препараты, витамины, низкомолекулярные гепарины (по показаниям). Неотъемлемой частью являлась гормональная терапия. Было выявлено 19 вариантов применяемой гормональной терапии, которая сочетала различные препараты прогестерона в монотерапии у женщин основной группы (Таблица 1) и его комбинации с другими препаратами (группа сравнения) (Таблица 2).

Средний возраст исследуемых беременных по группам достоверно не различался и составил $29,5 \pm 3,2$ vs $31 \pm 2,2$ года ($p \geq 0,05$). Мы посмотрели соматический и гинекологический статусы этих женщин. Среди экстрагенитальной патологии преобладали заболевания желудочно-

Таблица 1. Характеристика гормональной монотерапии в основной группе (n=96)

| | Дюфастон | Утрожестан |
|--------------------|----------------|------------------|
| 1а подгруппа, n=48 | 30-40 мг/сутки | |
| 1б подгруппа, n=48 | | 400-600 мг/сутки |

Таблица 2. Варианты комбинированной гормональной терапии в группе сравнения (n=96) (абс., %)

| Варианты комбинированной терапии | абс (n=96) | % |
|--------------------------------------|------------|-------|
| 20 мг Д + 600 мг У | 29 | 30,2 |
| 20 мг Д + 400 мг У | 13 | 13,54 |
| 30 мг Д + 400 мг У | 9 | 9,38 |
| 40 мг Д + 400 мг У | 7 | 7,3 |
| 30 мг Д + 600 мг У | 7 | 7,3 |
| 40 мг Д + 600 мг У | 5 | 5,2 |
| 600 мг У + 1 П | 5 | 5,2 |
| 20 мг Д + 600 мг У + 3 П | 5 | 5,2 |
| 20 мг Д + 400 мг У + 2 П | 3 | 3,12 |
| 20 мг Д + 400 мг У + 1 П | 3 | 3,12 |
| мПГ + 200 мг У | 3 | 3,12 |
| мПГ + 400 мг У + 30 мг Д | 2 | 2 |
| Эж + 40 мг Д + 600 мг У + 2 П | 2 | 2 |
| 1 доза Дг + 20 мг Д + 600 мг У | 2 | 2 |
| 3 дозы Дг + 30 мг Д + 600 мг У + 4 П | 1 | 1,04 |

Д – Дюфастон, У – Утрожестан, П – Прогинова, мПГ – масляный раствор прогестерона, Эж – Эстрожель, Дг – Дивигель

Таблица 3. Структура генитальной патологии по группам

| Патология | 1а подгруппа (n=48) | | 1б подгруппа (n=48) | | 2а подгруппа (n=48) | | 2б подгруппа (n=48) | |
|---------------------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| ХрВМИ | 56 | 58,3 | 59 | 61 | 72 | 75,5 | 67 | 70,2 |
| ВЗОМТ | 36 | 37,5 | 32 | 34,2 | 64 | 66,7 | 62 | 65 |
| эктопия шейки матки | 32 | 33,3 | 35 | 36 | 58 | 60,4 | 62 | 65 |
| Дисменоррея | 42 | 43,7 | 43 | 45,1 | 62 | 65 | 57 | 60 |
| опухоли яичников | 36 | 37,5 | 34 | 35,3 | 30 | 31,3 | 34 | 35,3 |
| миома матки | 32 | 33,3 | 36 | 38 | 38 | 40,1 | 32 | 33,3 |

Примечание: * - статистическая значимость $p < 0,05$ ** - статистическая значимость $p < 0,001$

Таблица 4. Репродуктивный анамнез по группам (M±m)

| Показатели | Основная группа | Группа сравнения |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|
| Частота абортсв | 1,1±0,3 | 3,1±1,8* |
| Частота самопроизвольных выкидышей | 1,1±0,7 | 2,3±0,9* |
| Число регрессировавших беременностей | 1,6±0,9 | 1,6±0,9 |
| Частота внематочных беременностей | 0,9±0,8 | 0,9±0,8 |

* - статистическая значимость $p < 0,05$

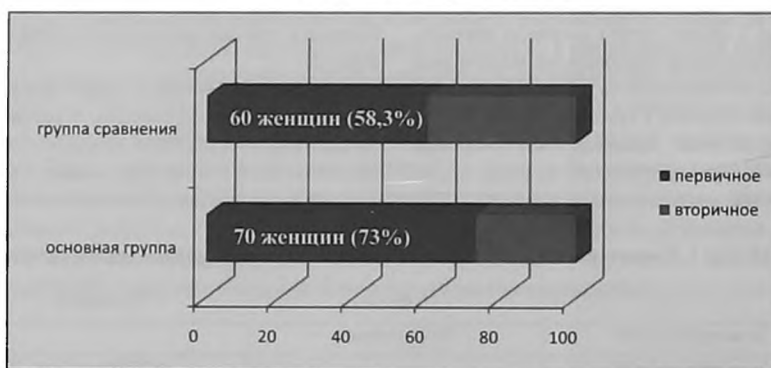
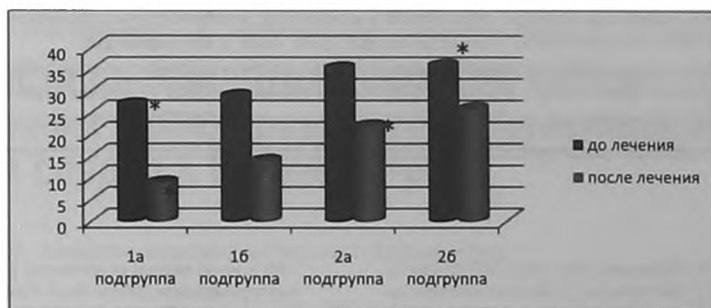
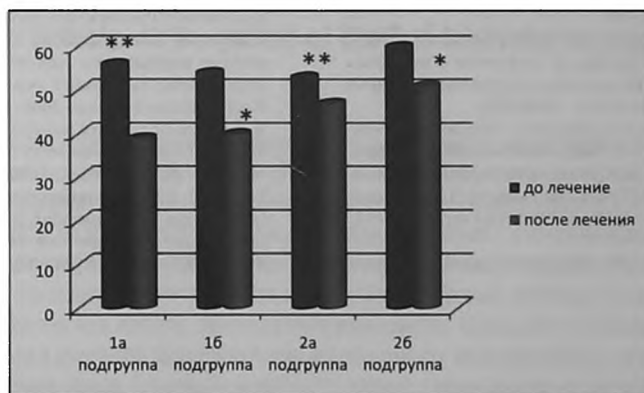


Рис.1. Вариант бесплодия в группах

Рис.2. Структура причин бесплодия по группам ($p < 0,05$)

кишечного тракта более 60% в обеих группах, также примерно в равных количествах присутствовали патология сердечно-сосудистой 29 (30,2%) vs 23 (23,9%) ($p < 0,05$), мочевой системы 17 (17,7%) vs 18 (18,7%) ($p \geq 0,05$), хроническая венозная недостаточность 11 (11,5%) vs 18 (18,7%) ($p < 0,05$). Возраст менархе по группам составил: 12,5±0,3 и 13,6±1,1 ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания отягощенность по генитальной патологии (Таблица 3), особенно это отмечено в группе пациенток с комбинированной гормональной терапией. Важно, что велик процент хронического воспалительного процесса матки и придатков. У большого количества женщин в анамнезе присутствовали опухоли яичников и матки, но они подверглись хирургическому лечению до вступления в программу ЭКО.

Рис.3. Частота несоответствия эмбриона сроку эмбриотрансфера (* $p < 0,05$)Рис.4. Частота ретрохориальных гематом в группах до и после лечения (* - статистическая значимость $p < 0,05$; ** - статистическая значимость $p < 0,001$)

Особенности репродуктивного анамнеза в основной группе и группе сравнения представлены в Таблице 4.

По варианту бесплодия преобладало первичное в обеих группах женщин (Рисунок 1). В структуре причин бесплодия (Рисунок 2) мы отметили тот факт, что в основной группе преобладал мужской фактор бесплодия почти 80%, остальные 20% приходились на трубно-перитонеальный и сочетанный факторы. В группе сравнения доминирующее количество женщин имели трубно-перитонеальное бесплодие, в меньшей мере имели место маточный и эндокринный факторы.

При поступлении несоответствие эмбриона сроку гестации наблюдалось в обеих группах, но больше в группе комбинированной гормональной терапии более 35%. После проведенного лечения несоответствие уменьшилось в подгруппе с Дюфастоном на 20%, подгруппе с Утрожестаном на 15%, а в группе комбинированной терапии на 10 и 13%. То есть в группе сравнения результаты были хуже примерно в 1,5 раза (Рисунок 3).

На момент поступления более чем у половины женщин по результатам ультразвукового исследования были диагностированы частичные отслойки хориона различных размеров. По результатам курса лечения их объем уменьшился в основной группе на 17%, в группе сравнения на 5% (Рисунок 4).

Таким образом, подводя итоги лечения в стационаре в группе женщин, получавших гормональную моноте-

рапию процент прогрессирующих беременностей составил 82,6%, а в группе комбинированной терапии 73,5%.

На следующих этапах исследования планируется наблюдение за дальнейшим течением беременности, родами и здоровьем новорожденных.

Выводы

1. При ведении ранних сроков беременности наиболее целесообразным и необходимым является назначение гормональной монотерапии, причем предпочтительнее использование Дюфастона в связи с отсутствием угнетающего действия на нервную систему.
2. Повышенная концентрация препаратов в разных формах вызывает избыточное насыщение прогестероновых рецепторов и нечувствительность их к дальнейшему повышению дозы.
3. Нерациональная гормональная терапия при наличии кровянистых выделений может усугублять гемостазиологические нарушения и приводить к прогрессирующему отслоению. ■

Зильбер М.Ю. - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург;
Цыганенко С.В. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА, врач акушер-гинеколог МУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; Автор ответственный за ведение переписки –
Зильбер М. Ю., 620085 г.Екатеринбург, ул.Крестинского 27-359, e-mail: aza7777777@gmail.com

Литература:

1. Течение и исходы беременности после ЭКО [Текст]/ Н.Ф. Ахмедова// Материалы 11 Всероссийского научного форума Мать и Дитя г. Москва, 2010.- С.441.
2. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей [Текст]/А.Ф. Амирова//Проблемы репродукции.-2010.- №4.-С.35-38.
3. Проблемы невынашивания беременности при ЭКО / Фейхтингер Ф.// Доклад на конгрессе с международным участием "Вспомогательные репродуктивные технологии" Екатеринбург, 19.03.2010.
4. Сравнительный анализ течения и исходов беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий при различных вариантах гормональной поддержки [Текст]/Башмакова Н.В., Трапезникова Ю.М.//Уральский медицинский журнал.-2010, 5(70).-С.139-143.
5. Gibbons WE, Toner JP, Hamacher P. et al Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte programme//ZFertil Steril.-2004.-Vol69.-№1.-P.96-101.
6. Критерии выбора гестагенов в лечении невынашивания беременности [Текст]/ Ю.В.Доброхотова// Ак.Безен, 2010 №4(9) С.3-5.
7. Broekmans F. Mullerian hormone and ovarian dysfunction Trends Endocrinol. Metab 2008; 19: 340-347
8. Hoozemans D.A., Schats R., Lambalk C.B. et al. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology// Reprod Biomed Online.-2008.-Vol.9.-P.692-715.
9. Kupesic S. Ultrasound imaging in human reproduction: What is new?//Advances in fertility and reproductive medicine.-№ 4, Elsevier, 2008.-P.-393-400.
10. Licciardi F.L., Kwiatkowski A., Noyes N.L. et al. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study//Fertil Steril.-2009.-Vol.71.-P.614-618.