

# Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу)

Е.А.Межевитинова<sup>✉</sup>

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье рассматриваются проблемы, ассоциированные с ролью и значимостью эстрогенов в сохранении и поддержании репродуктивного здоровья женщин. Приведены причины и потенциальные последствия гипоплазии эндометрия. Представлены возможности трансдермальных эстрогенов (препарат Дивигель), описаны их клинико-фармакологические особенности, собственный опыт и схемы подготовки к беременности женщин репродуктивного возраста, имеющих гипоплазию эндометрия.

**Ключевые слова:** гипоплазия эндометрия, лечение, подготовка эндометрия, эстрадиол, трансдермальные формы эстрогенов, Дивигель.

<sup>✉</sup>mejevitinova@mail.ru

**Для цитирования:** Межевитинова Е.А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу). Гинекология. 2016; 18 (2): 103–106.

## Transdermal estrogen in women of reproductive age (for the practitioner's aid)

E.A.Mezhevitinova<sup>✉</sup>

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article deals with the problems associated with the role and significance of estrogen in the preservation and maintenance of women's reproductive health. Presents the causes and potential effects of endometrial hypoplasia. It presents the possibility of transdermal estrogen (Divigel) described their clinical and pharmacological characteristics, their own experience and training schemes for pregnant women of reproductive age with endometrial hypoplasia.

**Key words:** endometrial hypoplasia, treatment, preparation of the endometrium, estradiol, transdermal estrogen, Divigel.

<sup>✉</sup>mejevitinova@mail.ru

**For citation:** Mezhevitinova E.A. Transdermal estrogen in women of reproductive age (for the practitioner's aid). Gynecology. 2016; 18 (2): 103–106.

Результативность лечения бесплодия и невынашивания беременности связана не только с особенностями фолликулярного аппарата яичников, качеством яйцеклетки и эмбриона, но и с маточными структурами, в частности, с функциональным состоянием эндометрия, его зрелостью и готовностью к имплантации.

Овариальный резерв – обязательное, но не единственное условие здоровой фертильности. «Какими бы качественными ни были яйцеклетка и соединившийся с ней сперматозоид, если бластоциста не встретит оптимальных условий в хорошо подготовленном эндометрии, находящемся в секреторной фазе и имеющем пиноподии, то весь гормональный проект оплодотворения обречен на провал» (В.Е.Радзинский, 2015) [1].

В течение нормального менструального цикла (МЦ) содержание в эндометрии рецепторов к эстрогенам и прогестерону претерпевает закономерные колебания, синхронные с изменением концентрации эстрадиола и прогестерона в общем и маточном кровотоке. Неадекватная рецептивность эндометрия ответственна за 2/3 неудач в лечении бесплодия. По данным многих исследователей, важны не только уровень половых стероидов в организме, но и сохранение всех путей реализации гормонального ответа.

Основная роль эстрогенов – подготовка эндометрия к приему оплодотворенной яйцеклетки и дальнейшее создание благоприятных условий для развития плода. Основная роль эндометрия – имплантация, развитие эмбриона и плода посредством образования материнской части плаценты. Эстрогены, преимущественно эстрадиол, способствуют пролиферации эндометрия. Чувствительность рецепторов к эстрадиолу повышается в пролиферативную фазу МЦ, а чувствительность к прогестерону – в секреторную фазу МЦ. Причем, чувствительность рецепторов к гормональной стимуляции дозозависима.

Рецептивность эндометрия (способность восприятия оплодотворенной яйцеклетки) максимальна во время так называемого окна имплантации на 6–8-й дни от момента овуляции. Однако даже в физиологических условиях приблизительно 40% бластоцист, попавших в матку, не находят

в ней условий, подходящих для имплантации, и погибают. Ситуация еще более усугубляется, если структура и функция эндометрия нарушены изначально.

Важнейшим условием зрелости эндометрия является четкая двухфазность МЦ. Способность к циклическому обновлению всего клеточного состава является биологическим своеобразием ткани эндометрия. Адекватное развитие эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы МЦ, а также правильная синхронизация между рецепторами эндометрия, бластоцистой и желтым телом – условия успешной имплантации и наступления беременности.

Взгляды на подготовку эндометрия расходятся при оценке его готовности, в частности, в таких параметрах, как толщина эндометрия, концентрация эстрадиола в крови, их корреляция и т.д. Причем иногда концентрация эстрадиола в крови не соответствует толщине эндометрия, что требует эстрогенной поддержки. Эстрогены влияют на внутренние половые органы, молочные железы, сердце, сосуды, костную систему, центральную нервную систему, водно-солевой обмен, состояние волос и кожи, причем это влияние может быть как положительным, так и отрицательным.

### Проблемы

В стране с «абортным менталитетом» высока частота постабортных осложнений, что зачастую приводит к хроническому эндометризу, невынашиванию беременности, неразвивающейся беременности, бесплодию и т.д. Ввиду этого особую актуальность приобретают реабилитация женщин после внутриматочных манипуляций и их преграждающая подготовка.

В скомпроментированном эндометрии стимуляции эндогенными эстрогенами для увеличения количества рецепторов недостаточно, и пролиферация эндометрия и последующая секреция зависят от грамотного введения стероидных гормонов экзогенно.

### Состояние эндометрия

Основным диагностическим критерием оценки состояния эндометрия является его толщина. Толщина и морфо-

логическая структура эндометрия являются основными признаками его зрелости. Идеальной толщиной эндометрия считается 8–12 мм. Несоответствие толщины эндометрия фазам МЦ (менее 6 мм – в I фазу и менее 8 мм – во II фазу) расценивается как гипоплазия эндометрия, при этом уровень эстрадиола в крови может быть как снижен, так и в пределах нормы. К развитию неполноценности эндометрия могут приводить самые разные патологические состояния. Гипоплазия эндометрия может быть следствием гормонального дисбаланса (эндокринопатии, сопровождающиеся гипоплазией эндометрия: гипопункция яичников, ожирение, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия, гиперандрогения и т.д.) или следствием патологических изменений эндометрия (инфекционные факторы, неоднократные медицинские аборт и другие внутриматочные манипуляции, хронический эндометрит и т.д.).

При хроническом эндометрите в базальном и функциональном слоях эндометрия формируются инфильтраты, прогрессируют фиброзирование и склерозирование стромы, теряются прогестероновые и эстрогенные рецепторы. Они перестают реагировать на модулирующее влияние стероидов даже при достаточном уровне эстрадиола и прогестерона в крови. Разрушаются тонкие межклеточные контакты, нарушается образование пиноподий, что приводит к репродуктивным потерям.

Одной из причин неблагоприятного процесса имплантации является также предположение, что при толщине эндометрия менее 7 мм истончается функциональный слой, и бластоциста в процессе имплантации соприкасается со спиральными артериями и находится в области высокой концентрации кислорода.

Подготовка к беременности у женщин с гипоплазией эндометрия предполагает:

- удаление патологического очага в эндометрии (раздельное диагностическое выскабливание + гистероскопия по показаниям);
- назначение антибактериальной терапии или нестероидных противовоспалительных препаратов (в зависимости от результатов гистологического исследования);
- санацию и восстановление нормоциноза влагалища при необходимости;
- использование негормональных методов лечения (физиотерапия, иглотерапия, витаминотерапия, циклическая катионная терапия и т.д.);
- оценку и коррекцию гормонального фона.

### Терапевтические стратегии

Целью терапии при гипоплазии эндометрия является стремление не только добиться увеличения его толщины, но и вызвать морфофункциональные преобразования с достаточным рецепторным и имплантационным потенциалом.

Основой подготовки эндометрия к имплантации является гормональная стимуляция. Адекватность полученного ответа на гормональный сигнал зависит от представленности рецепторов прогестерона и рецепторов эстрадиола в тканях-мишенях.

Эстрогены и прогестины, используемые при проведении гормональной терапии, являются одними из наиболее сильнодействующих препаратов. Связываясь со стероидными рецепторами в организме пациентки, они воздействуют на транскрипцию многих тысяч генов в самых разных тканях организма. Физиологическое действие гормонов очень широко и может приводить не только к тому или иному желаемому эффекту, но и неблагоприятным явлениям (гиперкоагуляция, тромбоз, тромбоэмболия, дисфункция печени и т.д.). Именно поэтому необходимо соблюдать показания и противопоказания к назначению стероидных гормонов и выбирать наиболее безопасный путь введения эстрогенов в организм женщины.

Известно, что при пероральном приеме эстрадиол, всосавшись из желудочно-кишечного тракта и попадая с током крови в печень, трансформируется в активные метаболиты, которые на пике трансформации вызывают избыточную транскрипцию большого количества генов в гепатоци-

тах (в норме большинство этих генов не активно). При избыточной активации этих генов, повышенной концентрации эстрогенов при пероральном приеме увеличивается уровень белков свертывания крови и острой фазы воспаления, который способствует избыточному пролиферативному ответу клеток и может привести к гиперплазии эндометрия. Кроме того, эстрогены синтезируются внутри организма женщины и в норме не поступают с пищей, поэтому в желудке и кишечнике отсутствуют специальные транспортные системы для их всасывания. При пероральном приеме биодоступность эстрогенов составляет всего 3%, что обуславливает необходимость применения больших дозировок и, соответственно, повышает риск возникновения побочных эффектов и осложнений (О.А.Громова, 2015) [2].

Альтернативным способом применения эстрогенов, позволяющим значительно снизить процент нежелательных явлений, является трансдермальное введение эстрадиола, отличающееся от пероральных форм другим фармакокинетическим профилем.

Эстрадиол постепенно всасывается с поверхности кожи, проникает в подкожно-жировую клетчатку и постепенно попадает в кровеносное русло. Это позволяет избежать пиков концентраций эстрадиола в крови, их опасного уровня, сводит к минимуму печеночную циркуляцию его активных метаболитов и предотвращает нежелательную активацию печеночного синтеза белков острой фазы воспаления, белков гемостаза, стероидсвязывающих белков и т.д. Таким образом, имеется возможность избежать появления нежелательных побочных реакций и осложнений при терапии.

### Трансдермальные эстрогены

В нашей стране среди трансдермальных моноэстрогенов наиболее известен препарат Дивигель, выпускающийся в однодозовых пакетах по 0,5 и 1,0 г (0,5 и 1,0 мг эстрадиола соответственно).

Дивигель представляет собой гель для наружного применения на спиртосодержащей основе. При нанесении на кожу спирт быстро испаряется, и эстрадиол проникает через кожу, попадая в кровеносную систему. Нанесение Дивигеля на площадь 200–400 см<sup>2</sup> (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако если Дивигель наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается. Трансдермальное нанесение позволяет избежать I стадии печеночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрадиола в плазме крови при применении Дивигеля незначительны. Активное вещество Дивигеля – синтетический 17β-эстрадиол – химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу, вырабатываемому в организме пациенток яичниками, начиная с первой менструации и вплоть до менопаузы. Эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами, обнаруженными в клетках разных органов-мишеней – матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе. Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез информационной РНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста. Повышается концентрация в крови тироксина, железа, меди и др. Эстрадиол оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание липопротеидов высокой плотности, уменьшает – липопротеидов низкой плотности и холестерина, повышает концентрацию триглицеридов. Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры. Биодоступность эстрадиола при применении препарата Дивигель составляет 82%; 1 г Дивигеля эквивалентен по своей активности 2 мг эстрадиола, вводимого перорально.

При трансдермальном введении эстрадиол не кумулирует, такая форма может использоваться при нарушениях функций желудочно-кишечного тракта: гастрите, гастродуодените, заболеваниях печени и желчного пузыря.

Рис. 1. Подготовка к беременности женщин репродуктивного возраста с тонким эндометрием и нормальным уровнем эстрадиола в крови.

Дни цикла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Эстрадиол																												
Гестагены																												

Рис. 2. Подготовка к беременности женщин репродуктивного возраста с тонким эндометрием после гистерорезектоскопии (хронический эндометрит, синехии, внутриматочная перегородка и т.д.).

Дни цикла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Эстрадиол																												
Гестагены																												

Рис. 3. Подготовка к беременности женщин репродуктивного возраста с ановуляторным бесплодием, синдромом поликистозных яичников и бесплодием неясного генеза с наличием овуляции.

Дни цикла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Кломифена цитрат																												
Эстрадиол																												
Гестагены																												

Большое значение имеет длительность применения эстрогенов. В случаях тонкого эндометрия эстрогены в дозе 0,5–1–2 мг в день при трансдермальном введении желательнее назначать в средней фолликулярной фазе стимулированного или нестимулированного цикла не раньше периода, когда фолликулы достигают размера 14–15 мм, что соответствует приблизительно 7–8-му дню цикла. Под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) на 9-й день оценивают рост эндометрия и при необходимости увеличивают дозу эстрогенов. Трансдермальный эстрадиол используют до 25-го дня МЦ. Необходимо помнить, что при применении трансдермальных форм доза в 6 мг/сут, а при пероральной форме – 8 мг/сут является максимальной. Назначение больших доз или комбинация трансдермальных форм и пероральных форм эстрогенов не повышает эффективность терапии, но увеличивает риск развития побочных эффектов. Гестагены обычно присоединяют с 16 по 25-й день МЦ.

Дивигель наносится на чистую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеча, предплечья, бедра, ягодицы в одно и то же время суток (чередую ежедневно). Площадь нанесения должна быть равна 1–2 ладоням. После нанесения следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет. После нанесения геля следует избегать каких-либо водных процедур (душ, бассейн, мытье рук и т.д.) в течение часа.

Возможные схемы лечения представлены на рис. 1–3. Описаны в литературе также схемы, предполагающие использование эстрадиола только во II фазу МЦ. Так, по данным N.Kotilov и соавт., частота имплантации при использовании эстрадиола во время лютеиновой фазы составляла 35,9%; толщина эндометрия достигала 10,3 мм [13]. При использовании эстрадиола с 7-го дня стимулированного или нестимулированного МЦ и во время лютеиновой фазы частота имплантации составила 49,4%; толщина эндометрия достигала 11,6 мм. Это достоверно выше, чем в группе контроля пациенток, не использующих эстрадиол, где частота имплантации составляла 17,6% и толщина эндометрия достигала 11 мм.

**Собственный опыт**

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России в научно-поликлиническом отделении имеется опыт использования геля 17β-эстрадиола в дозированной трансдермальной форме (Дивигель) у планирующих беременность женщин с тонким эндометрием и с различной концентрацией эстрадиола (как со сниженной, так и с нормальной) в крови.

Под наблюдением находились 75 пациенток с толщиной эндометрия менее 6 мм на 5–9-й день МЦ и менее 8 мм на 21–24-й день. Всем женщинам было назначено по 0,5–1 г Дивигеля 2 раза в сутки с 5–7-го дня, когда фолликулы в яичнике достигали 1–1,5 см, до 25-го дня МЦ. Контроль за ростом фолликулов и эндометрия проводился с помощью УЗИ. К 11–15-му дню толщина слоя эндометрия составила 11 мм в среднем. Гестагены назначались с 16 по 25-й день МЦ. Лечение проводилось в течение 2–4 циклов. Из 75 пациенток у 30 женщин беременность наступила после II курса лечения, у 7 – после III и у 5 – после IV курса применения циклической терапии. Таким образом, эффективность циклической терапии с помощью препарата Дивигель составила 49,3%, что соответствует данным литературы.

Проведенное наблюдение позволило сделать вывод о том, что препарат Дивигель является эффективным средством подготовки к беременности женщин с тонким эндометрием и нормальным или сниженным уровнем эстрогенов в крови, адекватно готовит эндометрий и приводит к возникновению беременности почти у каждой второй женщины.

**Заключение**

Таким образом, пациенткам с наличием гипоплазии эндометрия необходима предварительная подготовка к беременности. Фертильность женщины зависит от многих факторов: полноценности фолликулярного аппарата яичников, функциональной, анатомической и рецепторной сохранности эндометрия, адекватной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, наличия или отсутствия разных эндокринопатий (гипотиреоз, ожирение, гиперпролактинемия и т.д.) и хронических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Комплексная терапия базируется на правильно подобранных индивидуальных схемах лечения на протяжении не менее 2–4 мес.

**Литература/References**

1. Радзинский ВЕ, Ордянец И. М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 3: 126–36. / Radzinski V.E., Ordianets I. M., Pobedinskaja O.S. *Sovremennye tekhnologii v lechenii bol'nykh s sindromom istosbcheniia iaichnikov. Akusberstvo i ginekologija: novosti, mneniia, obuchenie.* 2015; 3: 126–36. [in Russian]
2. Громова ОА, Торшин И.Ю., Лиманова ОА. и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин

- в различные возрастные периоды. Пробл. репродукции. 2013; 6: 86–96. / Gromova OA, Torsbin I.Iu., Limanova OA. i dr. Srovnitel'noe issledovanie dokazatel'noi bazy effektivnosti i bezopasnosti primeneniia peroral'noi i transdermal'noi form zamestitel'noi gormonal'noi terapii estrogenami u zhenscbnin v razlichnye vozrastnye periody. Probl. reproduksii. 2013; 6: 86–96. [in Russian]
3. Дюжева Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Diuzheva E.V. Gormonal'naiia podgotovka endometriia u patsientok s neeffektivnymi popytkami EKO v anamneze. Avtoref. ... kand. med. nauk. M., 2010. [in Russian]
  4. Айсабаева Н.К. Опыт применения препарата Дивигель в различных программах вспомогательных репродуктивных технологий. Ежеквартальный научно-практ. журн. репродуктивной медицины. 2014; 3. / Aisabaeva N.K. Opyt primeneniia preparata Divigel' v razlichnykh programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Ezbekvartal'nyi nauchno-prakt. zbiurn. reproduktivnoi meditsiny. 2014; 3. [in Russian]
  5. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации 2015 г. / Primenenie estrogenov v programmakh VRT. Nauchno-prakticheskie rekomendatsii 2015 g. [in Russian]
  6. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Дымова А.В. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия. Гинекология. 2014; 16 (5): 86–90. / Kalinchenko S.Yu., Zbilenko M.I., Gusakova DA., Dymova AV. Women with hypoplastic endometrium: getting ready for pregnancy. Gynecology. 2014; 16 (5): 86–90. [in Russian]
  7. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция и прегравидарная подготовка: можно ли совместить? Пробл. репродукции. 2013; 1: 2–5. / Kuznetsova I.V. Gormonal'naia kontratsepsiia i pregravidarnaia podgotovka: možno li sovmestit'? Probl. reproduksii. 2013; 1: 2–5. [in Russian]
  8. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. Int J Clin Exp Patbol 2014; 7 (10): 6992–7.
  9. Martins W de P, dos Reis RM, Ferriani RA et al. Endometrial preparation for in vitro oocyte maturation: Early use of estrogen increases endometrial tissue and requires lower daily dosage: A cross over trial in 'mock' cycles. J Assist Reprod Genet 2006; 23: 241–6.
  10. Zolghadri J, Haghbini H, Dadras N, Behdin S. Vagifem is superior to vaginal Premarin in induction of endometrial thickness in the frozen-thawed cycle patients with refractory endometria: A randomized clinical trial. Iran J Reprod Med 2014; 12 (6): 415–20.
  11. Al-Gbamdi A, Coskun S, Al-Hassan S et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. Reprod Biol Endocrinol 2008; 6: 37.
  12. Kara M, Aydin T, Turktekin N. Efficacy of the local endometrial injury in patients who had previous failed IVF-ICSI outcome Mustafa. Iran J Reprod Med 2012; 10 (6): 567–70.
  13. Kornilov N et al. Effect of exogenous estradiol on the results of IVF. Human Reprod 1999; 16: 0–052.

**Сведения об авторе**

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: mejevitinova@mail.ru