

УДК 618.145+618.177-089.888.11

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДГОТОВКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ

*БОРИС Е.Н., СУСЛИКОВА Л.В., КАМИНСКИЙ А.В.,
ОНИЩИК Л.Н., СЕРБЕНЮК А.В.*

г. Киев

Репродуктивная медицина – особое направление медико-биологических знаний, планирования семьи, безопасного материнства и сексуального здоровья. Она вобрала в себя достижения многих наук и ею изучаются все аспекты репродуктивного здоровья человека с момента рождения и до глубокой старости. Современная репродуктивная медицина – медицина семьи в целом. Одна из актуальных медико-социальных проблем в наши дни – бесплодный брак. В последние десятилетия в развитых странах мира растет количество супружеских пар, столкнувшихся с этой проблемой [1,4,7].

Проблема бесплодия - глобальная, выходящая за рамки государственной и требующая индивидуального подхода к супружеской паре. Ведущее место в структуре женского бесплодия занимает трубно-перитонеальная форма [3,9]. Проблема лечения больных, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза, сохраняет свою актуальность, несмотря на существенный прогресс в инструментальном исполнении и широкий арсенал медикаментозных средств [5–7,11]. Кроме того, при бесплодии трубно-перитонеального генеза чаще всего встречается нарушение морфофункционального слоя эндометрия, развивающегося на фоне длительных хронических заболеваний органов малого таза и ранее проведенных различных вариантов лечения.

В условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления (регенерации), нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления выступают источником активных радикалов кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран.

Основным диагностическим критерием оценки состояния эндометрия при 2D ТВЭ является его толщина (Kovach P. et al., 2003). Эхографическая толщина эндометрия отображает степень подготовки эндометрия эстрогенами. Доказано, что в случаях, когда толщина эндометрия менее 5 мм, имплантация не происходит и перенос эмбрионов лучше не проводить (Zaidi J. et al., 1995). В литературе описаны лишь единичные случаи наступления беременности, когда толщина эндометрия в циклах ЭКО была менее 5 мм (Sundstrom P., 1998). Толщина эндометрия в пределах 5–7 мм является субоптимальной, то есть имплантация возможна, но ее вероятность низка по сравнению с толщиной эндометрия выше 7 мм. Идеальной толщиной эндометрия считается 9–12 мм (Zaidi J. et al., 1995).

В последние годы с целью мониторинга циклов ВРТ активно используют доплерографию. Кровоток в маточных артериях был впервые использован как маркер рецептивности эндометрия (Goswamy et al., 1998). Позднее в работах многочисленных авторов была доказана коррелятивная связь маточного и яичникового кровотока с фолликулогенезом и результативностью циклов ВРТ (Федорова Е.В., 2002). Для повышения информативности УЗИ рекомендуется проведение оценки доплерометрических показателей кровотока сосудов матки с использованием новых технологий, в частности цветовой доплерометрии, трехмерной визуализации и 3D-доплерометрии.

В последнее время в литературных источниках описано эффективное применение донаторов оксида азота в лечебном цикле перед циклом с использованием ВРТ. На рынке Украины существует препарат с активным метаболическим (эндотелиопротекторным) действием – Тивортин (ООО «Юрия-Фарм», Украина).

Активное действующее вещество в составе Тивортина – аминокислота аргинин - относится к разряду условно незаменимых, то есть частично синтезируемых в организме, но в количестве, не покрывающем суточной потребности в ней человека, что требует регулярного дополнительного поступления аргинина.

Аргинин – важный протектор и регулятор внутриклеточных обменных процессов, оказывающий влияние на различные жизненно важные функции органов и тканей и защищающий их в критических ситуациях. Эта аминокислота оказывает антиоксидантное, цитопротекторное, антигипоксическое, дезинтоксикационное, антиастеническое и мембраностабилизирующее действие, участвует в реакциях образования энергетического субстрата и в значительной степени поддерживает гормональный баланс в организме женщины. Аргинин способствует повышению содержания в плазме инсулина, а также глюкагона, пролактина и соматотропина. Он играет определенную роль в образовании в организме полиаминов и аминокислоты пралина, включается в реакции деполяризации клеточных мембран, процессы фибринолиза и сперматогенеза.

Аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами – от провоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза. Усиленное образование NO ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сопротивления, что способствует снижению артериального давления и уменьшению кислородного голодания различных тканей, в первую очередь миокардиальной. Также происходит активизация гуанилатциклазы и повышение количества циклического ГМФ (гуанозинмонофосфата) в эндотелиоцитах, снижение адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, синтез адгезивных протеинов MCP-1 и VCAM-1, что способствует предотвращению образования атеросклеротических бляшек. Препарат угнетает образование эндотелина – вещества, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие и являющегося стимулятором деления гладкомышечных клеток стенки сосудов.

Аргинин является донором оксида азота, открытие биологических эффектов которого было удостоено Нобелевской премии в медицине.

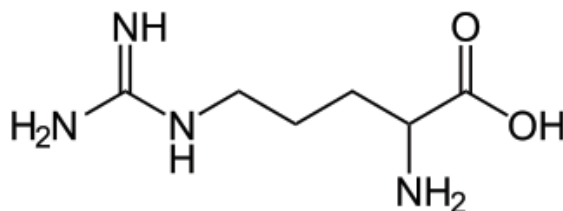


Рис.1 Химическая формула аргинина

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит спомощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase— NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. NOS— единственный известный наданный момент фермент, использующий вэтом процессе одновременно 5кофакторов/простетических групп (флавинадениндинуклеотид, флавинонуклеотид, гем, тетрагидриобиоптерин и кальций/кальмодулин), являясь таким образом одним изнаиболее регулируемых вприроде ферментом (Bryan N.S. et al., 2009).

Существует несколько изоформ NOS, названных по типу клеток, где они были впервые выделены — нейрональная (nNOS, NOS I), эндотелиальная (eNOS, NOS III) и макрофагальная (iNOS, NOS II). eNOS и nNOS постоянно присутствуют в соответствующих клетках, то есть являются конститутивно экспрессируемыми. eNOS отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией артериального давления (АД). Кроме того, eNOS выявлена и в других клетках и тканях, например в кардиомиоцитах, эритроцитах, мегакариоцитах, тромбоцитах (Гуревич М.А., Стуров Н.В., 2006; Böger R.H., 2007; Gkaliagkousi E. Et al., 2007).

Из желудочно-кишечного тракта, при приеме раствора перорально, аргинин абсорбируется за 15-20 минут, проникает через гистогематический барьер и относительно равномерно распределяется в тканях и органах. Преимущественный путь его выведения — через почки с мочой.

Аргинин является аминокислотой, активным и разносторонним клеточным регулятором жизненно важных функций организма, обладает протекторным эффектом. Тивортин оказывает антигипоксическую, цитопротекторную, мембраностабилизирующую, антирадикальную, антиоксидантную, дезинтоксикационную активность, является активным регулятором промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, участвует в поддержке гормонального баланса. Аргинин участвует в цикле синтеза мочевины в печени. Обеспечивает гепатопротекторное действие, оказывает кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного баланса.

Тивортин является субстратом для NO-синтазы, активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращает образование и развитие атеросклеротических бляшек, угнетает синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Тивортин подавляет синтез эндогенного стимулятора оксидативного стресса, стимулирует деятельность вилочковой железы, регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования препарата Тивортин, содержащего аргинин, который является субстратом для синтеза оксида азота, в циклах ВРТ с целью восстановления имплантационной способности эндометрия и повышению эффективности ВРТ.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось в отделении планирования семьи и ВРТ с кабинетом эндокринной гинекологии и дневным стационаром Клиники репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика. На основании данных анамнеза, предварительного клинического обследования были отобраны в I (основную) группу исследования 31 пациентка с бесплодием, обусловленным перенесенными ХВЗОМТ (неспецифический хронический эндометрит), и неудачными попытками ВРТ в анамнезе.

Во II (контрольную) группу вошли 40 пациенток с бесплодием, также обусловленным перенесенными ХВЗОМТ (неспецифический хронический эндометрит) и неудачными попытками ВРТ в анамнезе.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 3,1$ года. Первичное бесплодие было выявлено у 15 (48,4%) пациенток. Лечение бесплодия методами ВРТ до настоящего момента проходили все пациентки данной группы (100%), из них 12 женщин (38,7%) — 2 попытки, одна (3,2%) — 3 попытки, три (9,7%) женщины — 4 попытки с отрицательным результатом.

Пациентки обеих групп были обследованы согласно алгоритмам обследования больных с бесплодием, которые регламентированы Приказом МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г. «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи», раздел «Тактика ведения женщин с бесплодием» и инструкцией по применению вспомогательных репродуктивных технологий (Приказ № 787 от 09.09.2013 г. «Об утверждении Порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине»).

Пацієнткам обох груп на першому етапі була назначена стандартна протизвоспалительная терапія, содержащая антибіотики широкого спектра дієвості, антианаеробні препарати і імуномодулятори.

На другому етапі комплексної терапії пацієнткам основної групи назначали препарат Тивортин (ООО «Юрія-Фарм», Україна), содержащий аргинин, с целью восстановления морфофункціонального потенціала ткани ендометрія і усунування наслідків вторичного пошкодження, а іменно: наслідків ацидоза, восстановление гемодинаміки і активності рецептивного апарату ендометрія. Тивортин назначали сначала менструального циклу в/в по 4,2 грамма (100 мл) в теченні 10 днів с последующим переходом на пероральний прийом по 5 мл 4 рази в день до закінчення менструального циклу.

Пацієнткам другої групи с целью метаболічної терапії назначали вітамінотерапію (аскорбінова кислота+вітамін Е) в I і II фази менструального циклу відповідно.

Результати дослідження і висновок

Характеристики клінічної картини хворих в обох групах були однорідними. Було проведено спостереження і дослідження 71 пацієнтки с бесплодієм, имеющих от 2 до 5 безуспешних циклов ВРТ в анамнезі при переносе в полость матки эмбрионов «хорошого» качества. В анамнезі у всіх пацієнток отмечен перенесенный ендометрит различной етіології.

Методикой контролю ефективності лікування являлось ультразвуковое сканирование органов малого таза с доплерометрией сосудов матки. Результаты УЗИ сопоставляли с данными гистологического и цитологического исследований эндометрия. В обох групах исследования после проведенного лечения предложенным нами методом после стандартной комплексной терапии толщина, эхогенность, эхоструктура эндометрия соответствовала норме. Ультразвуковую анатомію ендометрія рассматривали на 5-7 и 17-21 дни менструального цикла. В фазу ранней пролиферации (5-7 дни цикла) ендометрий имел относительно низкую эхогенность и однородную эхоструктуру. Толщина колебалась в пределах 3-6 мм, составляя в среднем 5 мм. В фазу средней секреции (17-21 дни) ендометрий достигал максимальной толщины - в среднем 11 мм (колебания 10-13 мм). Эхогенность еще более повышалась, гиперэхогенная линия в центре визуализировалась плохо либо не визуализировалась вообще.

В предыдущих лечебных циклах толщина эндометрия у наблюдаемых пациенток на момент ПЭ не превышала 3-5 мм, и были выраженные нарушения показателей маточной гемодинамики. Эти пациентки были толерантны к ранее проводимой общепринятой подготовительной терапии. После проведенного лечения у пациенток основной группы на момент ПЭ толщина эндометрия составляла 8-10 мм. При доплерометрическом исследовании отмечено снижение индекса резистентности в маточных и мелких радиальных артериях и повышение конечной диастолической скорости кровотока. Частота наступления беременности у пациенток основной группы составила 48%, тогда как у пациенток контрольной группы – 24% (рис. 2).



Рис. 2 Сравнение эффективности проведенной терапии у пациенток основной и контрольной групп.

Выводы

Наше исследование показало, что использование в комплексной терапии перед циклами ВРТ препарата Тивортин (ООО «Юрия-Фарм», Украина), содержащего аргинин, улучшает маточный кровоток и восстанавливает морфофункциональное состояние эндометрия, достоверно увеличивает имплантационную возможность эндометрия, что в свою очередь повышает частоту наступления беременностей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008) Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*, 11: 38–40.
2. Гуревич М.А., Стуров Н.В. (2006) Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции. *Трудный пациент*, 3: 23–29.
3. Гюльмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гюльмамедова // *Новости медицинской фармации. Гинекология*. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
4. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. (2008) Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журн. АМН України*, 14(1): 51–62.
5. Слободський В.А. (2009) Досвід застосування препарату Тивортин® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. *Укр. мед. часопис*, 5(73): 40–43 (<http://www.umj.com.ua/article/2865>; http://www.umj.com.ua/archive/73/pdf/1511_ukr.pdf).
6. Судома И. А. Эндометриальные натуральные киллеры у пациенток с неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения / И. А. Судома, Т. Д. Задорожная, О. А. Берестовой // *Здоровье женщины*. – 2004. – Т. 17, № 1. – С. 82–86.
7. Bryan N.S., Bian K., Murad F. (2009) Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, 14: 1–18.
8. Chatterjee A., Catravas J.D. (2008) Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. *Vascul. Pharmacol.*, 49(4–6): 134–140.
9. Li T.C. Evidence based management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // *ESHRE*. — 2012. — O088.
10. Macklon N. Laboratory: The embryo endometrial interface – role in implantation/developmental success / N. Macklon // *The contribution of the endometrium* University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mail point. *European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session*. — London, United Kingdom, 7–10 July 2013.