

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.

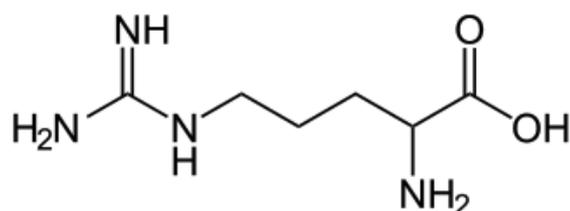


Рис.1 Химическая формула аргинина

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, активирован 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 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 противовоспалительная терапія, що містить антибіотики широкого спектра дії, антианаеробні препарати та імунотерапевтичні засоби.

На другому етапі комплексної терапії пацієнткам основної групи назначали препарат Тивортин (ООО «Юрія-Фарм», Україна), що містить аргінін, з метою відновлення морфофункціонального потенціалу ткани ендометрія та усунення наслідків вторичного пошкодження, а саме: наслідків ацидоза, відновлення гемодинаміки та активності рецептивного апарату ендометрія. Тивортин назначали спочатку менструального циклу в/в по 4,2 грама (100 мл) впродовж 10 днів з наступним переходом на пероральний прийом по 5 мл 4 рази в день до закінчення менструального циклу.

Пацієнткам другої групи з метою метаболічної терапії назначали вітамінотерапію (аскорбінова кислота + вітамін Е) в I та II фазах менструального циклу відповідно.

Результати дослідження та висновок

Характеристики клінічної картини хворих в обох групах були однорідними. Було проведено спостереження та обстеження 71 пацієнтки з безпліддям, які мали від 2 до 5 безуспешних циклів ВРТ в анамнезі при перенесенні в порожнину матки ембріонів «хорошого» якості. В анамнезі у всіх пацієнток відзначено перенесений ендометрит різної етіології.

Методикою контролю ефективності лікування було ультразвукове сканування органів малого таза з доплерометрією судин матки. Результати УЗД порівнювали з даними гістологічного та цитологічного досліджень ендометрія. В обох групах після проведеного лікування запропонованими нами методами після стандартної комплексної терапії товщина, ехогенність, ехоструктура ендометрія відповідали нормі. Ультразвукову анатомію ендометрія розглядали на 5-7 та 17-21 дні менструального циклу. В фазу ранньої проліферації (5-7 дні циклу) ендометрій мав відносно низьку ехогенність та однорідну ехоструктуру. Товщина коливалася в межах 3-6 мм, середнім 5 мм. В фазу середньої секреції (17-21 дні) ендометрій досягав максимальної товщини - в середньому 11 мм (коливання 10-13 мм). Ехогенність ще більше підвищувалася, гіперехогенна лінія в центрі візуалізувалася погано або не візуалізувалася взагалі.

В попередніх лікувальних циклах товщина ендометрія у спостережуваних пацієнток на момент ПЕ не перевищувала 3-5 мм, та були виражені порушення показників маточної гемодинаміки. Ці пацієнтки були толерантні до раніше проводимої загальноприйнятої підготовчої терапії. Після проведеного лікування у пацієнток основної групи на момент ПЕ товщина ендометрія складала 8-10 мм. При доплерометричному дослідженні відзначено зниження індексу резистентності в маточних та малих радіальних артеріях та підвищення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку. Частота настання вагітності у пацієнток основної групи складала 48%, тоді як у пацієнток контрольної групи - 24% (рис. 2).

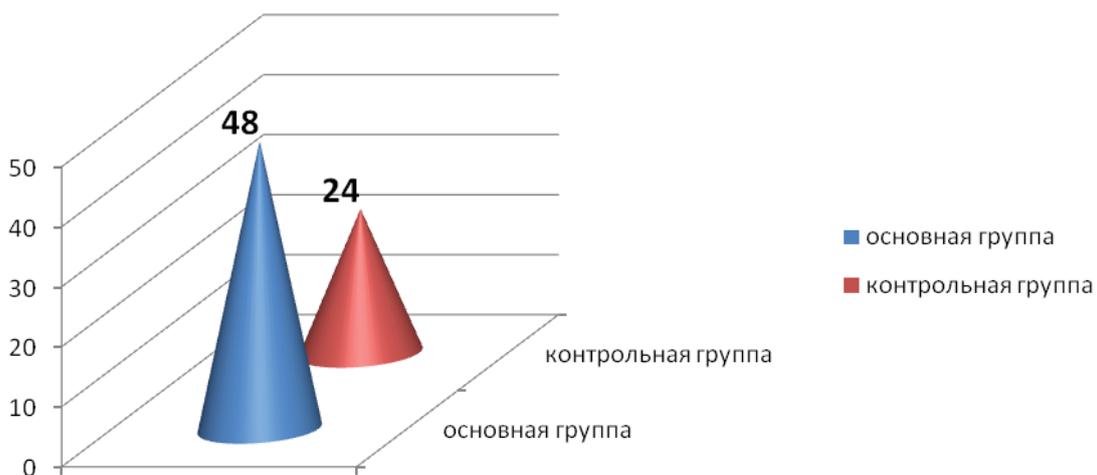


Рис. 2 Сравнение эффективности проведенной терапии у пациенток основной и контрольной групп.

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.