

## СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ

Проф. И. Ю. КУЗЬМИНА, канд. мед. наук О. В. ТКАЧЕВА, проф. Н. А. ЩЕРБИНА,  
докт. мед. наук И. Н. ЩЕРБИНА, проф. О. П. ЛИПКО, канд. мед. наук О. А. КУЗЬМИНА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Проведено исследование по изучению методов подготовки эндометрия к имплантации при помощи дюфастона и оксида азота (NO) изолированно и в сочетании. Показано, что совместное использование дюфастона и NO способствует созреванию, нормализации толщины и структуры эндометрия, а также восстановлению нарушенного гормонального фона у женщин с эндокринной формой бесплодия.**

*Ключевые слова: эндометрий, подготовка к имплантации, бесплодие.*

Одной из основных функций эндометрия является обеспечение имплантации и nidации эмбриона. Немаловажную роль в этом процессе играет зрелость эндометрия, его синхронизация с гормональным фоном на протяжении менструального цикла [1]. Основным диагностическим критерием оценки состояния эндометрия для имплантации является его толщина, оптимальными параметрами которой для наступления беременности являются 9–12 мм [2]. Нарушения созревания эндометрия в основном связаны с дисгормональными состояниями, изменениями кровоснабжения в матке и ее гипоплазией, травмой эндометрия в результате чрезмерно активного выскабливания и др. Важную роль в процессе роста и дифференцировке эндометрия играет апоптоз, который отвечает за поддержание гомеостаза в тканях организма [3].

Под реабилитацией эндометрия понимают терапию, направленную на восстановление его функций. С целью усиленной пролиферации во всех структурах эндометрия в настоящее время используют циклическую гормонотерапию натуральными эстрогенами в сочетании с гестагенами в повышенных дозах [3]. В литературе имеются данные о высокой эффективности использования экзогенного оксида азота (NO) в комплексном лечении эндокринного бесплодия [4]. Терапевтический эффект NO при лечении гормональных нарушений основан на том, что гипофиз получает от гипоталамуса широко разветвленную NO-эргическую иннервацию и модулирует секрецию основных гипофизарных гормонов, влияющих на яичники и обеспечивающих рост и развитие фолликулов и эндометрия [5].

Учитывая важную роль NO в регуляции гормонального синтеза, коррекции нарушений эндотелиального расслабления, а также положительное влияние NO на состояние центральной гемодинамики, возможно его применение для улучшения созревания и трофики эндометрия.

Проведено исследование 75 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на

2 группы. Контрольную (1-ю группу) составили 15 здоровых, потенциально фертильных женщин. В основную (2-ю группу) вошли 60 женщин с бесплодием эндокринного генеза продолжительностью от 2 до 5 лет. Причиной бесплодия у обследованных пациенток явилось нарушение созревания эндометрия на фоне ановуляторного менструального цикла (МЦ) и недостаточности лютеиновой фазы, подтвержденные ультразвуковыми исследованиями, динамикой изменения концентрации гормонов в сыворотке крови в различные фазы МЦ и данными тестов функциональной диагностики (ТФД). Диагноз устанавливался после исключения иммунологического и мужского факторов бесплодия (развернутой спермограммы мужа), отсутствия анатомических изменений в матке и маточных трубах, трубно-перитонеального фактора бесплодия (по данным гистеросальпингографии). Клиническими симптомами «неадекватного» эндометрия являлись различные нарушения МЦ (аменорея, гипоменорея, менометрорагия), невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО, отсутствие беременности после лапароскопии по поводу синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), лейомиома матки и др.

Обследование женщин проводилось по плану в течение 3–5 мес согласно унифицированному протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 28.12.2002 г. № 503 «Про удосконалення акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Состояние эндометрия в различные фазы МЦ у пациенток с эндокринной формой бесплодия определялось трансабдоминальной эхографией с помощью аппарата фирмы «Medison» 128 BW по стандартной методике [6]. По способу примененной терапии пациентки 2-й группы были разделены на три подгруппы: подгруппа 2-а — 20 женщин с эндокринным бесплодием, коррекция созревания эндометрия (КСЭ) которым проводилась при помощи препарата дюфастон (дидрогестерон); подгруппа 2-б — 20 женщин с эндокринным бесплодием, КСЭ которым проводилась при помощи

НО; подгруппа 2-в – 20 женщин с эндокринным бесплодием, КСЭ которым была проведена сочетанием дюфастона и НО.

Препарат дюфастон является уникальным гестагеном, молекулярная структура которого практически идентична натуральному прогестерону. Дюфастон назначали с 12-го по 25-й день МЦ в суточной дозе 60 мг.

Воздействие НО проводилось при помощи аппарата «Плазон» (регистрационное свидетельство в Украине № 5392/2006 от 04.08.2006 г.), который генерирует из атмосферного воздуха экзогенный газоподобный НО. Орошения влагалища газообразным НО проводились на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й дни МЦ при помощи специального влагалищного наконечника, состыкованного с аппаратом, который вводился во влагалище перпендикулярно поверхности заднего свода на 10 мин.

Содержание гормонов определяли радиоиммунологическим методом с использованием тест-наборов реактивов (Венгрия). Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола определяли на 8–10-й день цикла, прогестерона – на 20–21-й день.

У здоровых женщин контрольной группы на 14–15-й день цикла происходит нарастание толщины пролиферативного эндометрия в поперечнике на 2–3 мм с сохранением его трехслойной структуры, достигая перед овуляцией 9–10 мм. Одновременно плотность функционального слоя эпителия увеличивается, особенно на границе с базальным слоем, общее строение слизистой остается трехслойным. На 15–17-й день цикла толщина эндометрия достигала  $10,5 \pm 0,85$  мм, сохраняя трехслойную структуру. После овуляции у здоровых женщин толщина эндометрия достигает 11–13 мм. Эхоплотность эндометрия равномерно повышается, и к началу средней стадии секреции слизистая матки представляет собой однородную ткань средней эхоплотности. В средней стадии

секреции (20–26-й день цикла) поперечник слизистой матки достигает 12–15 мм (рис. 1). В поздней стадии секреции (27–30-й день цикла) общая эхоплотность эндометрия незначительно уменьшается. В структуре становятся заметны единичные небольшие участки пониженной эхоплотности. Вокруг слизистой появляется эхонегативный ободок отторжения.

У женщин 2-й группы ретардация роста фолликулов, кратковременная полимикррофолликулярная реакция, запоздавшее появление доминантного фолликула (ДФ), сокращение лютеиновой фазы МЦ наблюдались у 49 (54,4%), что характерно для недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ). У 34 (37,8%) наблюдалось отсутствие овуляции, что косвенным образом подтверждает наличие или предрасположенность этой категории больных к СПКЯ.

Эхоплотность слизистой равномерно повышалась с исчезновением трехслойной структуры, и к началу стадии средней секреции эндометрий у 39 (43,3%) пациенток представлял собой однородную ткань средней эхоплотности – секреторный эндометрий. После лечения дюфастоном (подгруппа 2-а) толщина эндометрия достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась: до лечения в перивуляторном периоде составляла  $5,5 \pm 0,42$  мм, после лечения –  $6,4 \pm 0,54$  мм. В стадии средней секреции –  $7,0 \pm 0,5$  мм и  $7,2 \pm 0,62$  мм (соответственно) с сохранением 3-линейного М-эхо в 93,3% наблюдений. Во подгруппе 2-а прирост толщины эндометрия к середине стадии секреции может свидетельствовать о положительном влиянии дюфастона на состояние эндометрия (рис. 2).

Во подгруппах 2-б и 2-в на фоне применения НО толщина эндометрия в перивуляторном периоде составляла  $9,0 \pm 0,4$  мм и  $9,25 \pm 0,72$  мм (соответственно) и была достоверно больше ( $p < 0,05$ ) в сравнении со 2-й группой (пациентки до лечения) –  $5,5 \pm 0,42$  мм и подгруппой 2-а –  $6,4 \pm 0,54$  мм, а также не имела достоверных



Рис. 1. Однородный эхопозитивный М-эхо эндометрий у здоровой женщины в стадии средней секреции (12,0 мм толщиной)



Рис. 2. Отставание прироста толщины эндометрия к середине стадии секреции у женщины подгруппы 2-а после терапии дюфастоном (эндометрий 7 мм толщиной)

Таблица 1

**Данные о толщине и ультразвуковой картине эндометрия в перивульторный период  
и в стадии секреции у наблюдаемых пациенток**

Группа	Перивульторный период, толщина эндометрия, мм	Средина стадии секреции		
		толщина эндометрия, мм	3-линейное М-эхо, %	М-эхо однородное, эхопозитивное, %
1-я (контроль)	10,5±0,85	12,0±0,23	3,3±2,5	96,7±2,3
2-я	5,5±0,42*	7,0±0,5*	90,0±1,8*	10,0±1,6*
2-а	6,4±0,54*	7,2±0,62*	93,3±2,7*	6,6±2,2*
2-б	9,0±0,4** °	10,0±0,16*	73,3 ±2,1**	13,4±3,2* °
2-в	9,25±0,72** °	10,5±0,32*	86,6±3,1* °	26,7±1,7** ° °

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении со 2-й группой; °  $p < 0,05$  в сравнении с подгруппой 2-а; °°  $p < 0,05$  в сравнении подгруппы 2-в с подгруппой 2-б.

Таблица 2

**Содержание гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиола (Ег), прогестерона)  
в сыворотке крови обследованных пациенток**

Группа	День цикла			
	8–10-й			20–21-й
	ФСГ, МЕд/мл	ЛГ, МЕд/мл	Эстрадиол, нмоль/л	Прогестерон, нг/мл
1-я	6,3±0,1	11,6±0,5	116±7,2	17,3±1,2
2-я	5,5±0,4	5,8±0,3*	76±5,4*	6,7±1,1*
2-а	8,7±0,9* **	6,9±0,3* **	149±14* **	8,3±0,6*
2-б	7,3±0,5**	10,9±0,6** °	98,0±2,3* ** °	16,2±0,7** °
2-в	7,7±1,6**	14,4±0,4* ** ° °°	172,0±2,3* ** ° °°	26,3±4,8* ** ° °°

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении 2-й группы, подгрупп 2-а, 2-б и 2-в с 1-й группой; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении подгрупп 2-а, 2-б и 2-в со 2-й группой; °  $p < 0,05$  в сравнении подгрупп 2-б и 2-в с подгруппой 2-а; °°  $p < 0,05$  в сравнении подгруппы 2-в с подгруппой 2-б.

отличий в сравнении с контрольной группой (10,5±0,85 мм).

К середине стадии секреции толщина эндометрия во подгруппах 2-б и 2-в составила 10,0±0,16 мм и 10,5±0,32 мм соответственно (табл. 1). Показатели толщины эндометрия в этих подгруппах достоверно не отличались, однако были достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой женщин (12,0±0,23 мм). Применение НО способствовало трансформации 3-линейного эндометрия М-эхо в стадии средней секреции в М-эхо однородное, эхопозитивное — в 13,4±3,2% случаев в подгруппе 2-б и в 26,7±1,7% случаев — в подгруппе 2-в (рис. 3).

Таким образом, предложенный комплексный метод лечения препаратом дюфастон и НО в большем проценте случаев ( $p < 0,05$ ) способствует секреторным преобразованиям эндометрия (26,7±1,7%) по данным УЗИ, чем изолированное использование НО (13,4±3,2%) и дюфастона (6,6±2,2%).

Данные гормонального профиля обследованных пациенток представлены в табл. 2, согласно которой уровень ФСГ существенно не отличался

у пациенток 1-й и 2-й групп (6,3±1,1 МЕд/мл и 5,5±0,4 МЕд/мл соответственно).

На фоне терапии дюфастоном у женщин подгруппы 2-а уровень ФСГ (8,7±0,9 МЕд/мл)

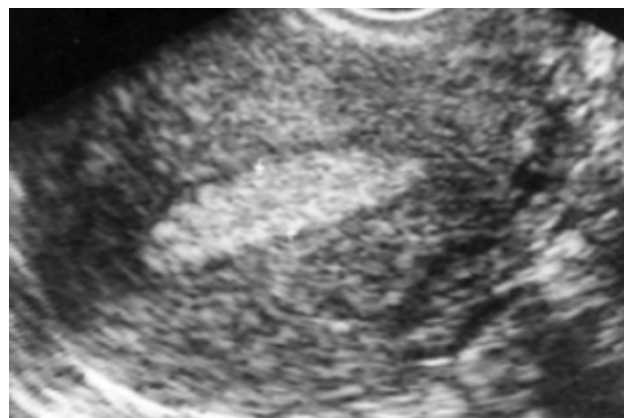


Рис. 3. Трансформация 3-линейного эндометрия в стадии средней секреции в однородное М-эхо у пациентки подгруппы 2-в (эндометрий 11 мм толщиной)

достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился в сравнении с его уровнем у пациенток контрольной и основной группы до лечения ( $6,3 \pm 1,1$  МЕд/мл и  $5,5 \pm 0,4$  МЕд/мл соответственно). Применение NO у женщин подгрупп 2-б ( $7,3 \pm 0,5$  МЕд/мл) и 2-в ( $7,7 \pm 1,6$  МЕд/мл) способствовало нормализации этого показателя, в результате чего содержание ФСГ у пациенток этих подгрупп и в контрольной ( $6,3 \pm 1,1$  МЕд/мл) группе было близко по абсолютному значению, но в свою очередь было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше уровня ФСГ во 2-й ( $5,5 \pm 0,4$  МЕд/мл) группе до лечения.

У пациенток с эндокринным бесплодием (2-я группа) в естественном цикле содержание ЛГ ( $5,8 \pm 0,3$  МЕд/мл) было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с пациентками 1-й (контрольной) группы ( $11,6 \pm 0,5$  МЕд/мл). Стимуляция роста эндометрия дюфастоном способствовала достоверному ( $p < 0,05$ ) повышению ЛГ у пациенток подгруппы 2-а ( $6,9 \pm 0,3$  МЕд/мл) в сравнении со 2-й группой ( $5,8 \pm 0,3$  МЕд/мл), однако в сравнении с пациентками 1-й группы ( $11,6 \pm 0,5$  МЕд/мл) этот показатель был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже.

Уровень ЛГ благодаря применению NO у пациенток подгруппы 2-б ( $10,9 \pm 0,6$  МЕд/мл) приблизился к показателям 1-й группы, в результате чего он стал достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в сравнении со 2-й группой до лечения ( $5,8 \pm 0,3$  МЕд/мл) и подгруппой 2-а пациенток ( $6,9 \pm 0,3$  МЕд/мл). Содержание ЛГ у пациенток подгруппы 2-в ( $14,4 \pm 0,4$  МЕд/мл) было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в сравнении с пациентками 1-й, 2-й групп и подгрупп 2-а, 2-б.

Содержание эстрадиола достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось во всех обследованных группах и подгруппах и имело разнонаправленный характер: во 2-й группе ( $76 \pm 5,4$  нмоль/л) и в подгруппе 2-б ( $98,0 \pm 2,3$  нмоль/л) концентрация эстрадиола была ниже, в подгруппах 2-а ( $149 \pm 14$  нмоль/л) и 2-в ( $172,0 \pm 2,3$  нмоль/л) выше в сравнении с 1-й группой ( $116 \pm 7,2$  нмоль/л).

Анализируя изменения содержания эстрадиола в зависимости от применяемой стимуля-

ции овуляции, можно констатировать, что на фоне NO (подгруппа 2-б) уровень эстрадиола ( $98,0 \pm 2,3$  нмоль/л) был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с подгруппами 2-а и 2-в, а на фоне стимуляции дюфастоном в комплексе с NO (подгруппа 2-в) —  $172,0 \pm 2,3$  нмоль/л, что достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в сравнении с изолированной стимуляцией дюфастоном у пациенток подгруппы 2-а —  $149 \pm 14$  нмоль/л.

У женщин 2-й группы с эндокринным бесплодием до лечения ( $6,7 \pm 1,1$  нг/мл), а также у женщин подгруппы 2-а ( $8,3 \pm 0,6$  нг/мл) при стимуляции роста эндометрия дюфастоном содержание прогестерона было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с 1-й группой ( $17,3 \pm 1,2$  нг/мл).

Применение NO у женщин подгрупп 2-б ( $16,2 \pm 0,7$  нг/мл) и 2-в ( $26,3 \pm 4,8$  нг/мл) способствовало достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению концентрации прогестерона в сравнении со 2-й группой до лечения ( $6,7 \pm 1,1$  нг/мл) и подгруппой 2-а ( $8,3 \pm 0,6$  нг/мл). У пациенток подгруппы 2-б ( $16,2 \pm 0,7$  нг/мл) и 1-й группы ( $7,3 \pm 1,2$  нг/мл) эти показатели достоверно не отличались. Предложенный комплексный метод стимуляции роста эндометрия способствовал в большей мере выработке прогестерона, что проявилось достоверным повышением уровня прогестерона в подгруппе 2-в в сравнении с подгруппой 2-б, где NO применялся изолированно.

Таким образом, применение NO на фоне стимуляции роста эндометрия дюфастоном (подгруппа 2-в) способствовало коррекции гормонального статуса у пациенток с эндокринной формой бесплодия и проявилось нормализацией уровня ФСГ, достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением содержания ЛГ, прогестерона, эстрадиола в сравнении с показателями контрольной группы. Предложенный комплексный метод стимуляции роста эндометрия дюфастоном совместно с NO способствовал более значимой коррекции гормонального фона в сравнении с изолированной стимуляцией дюфастоном и NO, что проявилось достоверно большим ( $p < 0,05$ ) повышением уровня ЛГ, эстрадиола и прогестерона.

## Литература

1. *Бессмертная В. С.* Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // *Арх. патологии.*— 2008.— № 4.— С. 31–34.
2. *Грищенко В. И., Феськов А. М., Феськова И. А.* Иммуноморфологические нарушения имплантационного эндометрия в проблеме лечения эндокринного бесплодия у женщин // *Международ. мед. журн.*— 2001.— № 3.— С. 57–59.
3. *Загребельная И. В.* Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия // *Международ. мед. журн.*— 2010.— № 1.— С. 55–59.
4. *Загребельная И. В., Кузьмина И. Ю.* Використання оксиду азоту для стимуляції овуляції й нормалізації структури ендометрію при терапії ендокринної безплідності // *Здобутки клініч. і експеримент. медицини.*— 2010.— № 3.— С. 35–39.
5. *Грищенко В. И., Загребельная И. В., Кузьмина И. Ю.* Состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин с эндокринным бесплодием на фоне лечения оксидом азота // *Труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.*— 2009.— Т. 145, ч. III.— С. 39–41.
6. *Геворкян М. А.* Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— М., 2001.— 34 с.

## **СПОСІБ ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЮ ДО ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННОЮ ФОРМОЮ БЕЗПЛІДНОСТІ**

**І. Ю. КУЗЬМІНА, О. В. ТКАЧЬОВА, М. О. ЩЕРБИНА,  
І. М. ЩЕРБИНА, О. П. ЛИПКО, О. О. КУЗЬМІНА**

**Проведено дослідження щодо вивчення методів підготовки ендометрію до імплантації за допомогою дюфастону й оксиду азоту (NO) ізольовано та у сполученні. Показано, що поєднане використання дюфастону й NO сприяє дозріванню, нормалізації товщини й структури ендометрію, а також відновленню порушеного гормонального фону в жінок з ендокринною формою безплідності.**

*Ключові слова: ендометрій, підготовка до імплантації, безплідність.*

## **A METHOD OF ENDOMETRIUM PREPARATION TO IMPLANTATION IN WOMEN WITH ENDOCRINE INFERTILITY**

**I. Yu. KUZMINA, O. V. TKACHEVA, N. A. SCHERBINA,  
I. N. SCHERBINA, O. P. LIPKO, O. A. KUZMINA**

**The methods of endometrium preparation to implantation using Duphaston and nitric oxide (NO) separately and in combination were investigated. It was shown that combined administration of Duphaston and NO promoted maturation, normalization of the thickness and structure of the endometrium as well as restoration of hormonal background disorders in women with endocrine infertility.**

*Key words: endometrium, preparation to implantation, infertility.*

Поступила 28.03.2012