

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГРАММ ЭКО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭКЗОГЕННОГО ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Н. Г. Грищенко, Ю. А. Котлик, Т. Л. Весич, О. А. Кузьмина

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет; Клиника репродуктивной медицины им. академика В. И. Грищенко (директор – доцент Н. Г. Грищенко), г. Харьков.

IMPLEMENTATION OF EXOGENOUS NITROGEN OXIDE IN ENDOMETRIUM PRIMING FOR IVF OUTCOME IMPROVEMENT

N. G. Gryshchenko, Y. A. Kotlik, T. L. Vesich, O. A. Kuzmina

SUMMARY

The goal of this study was assessment of effect of intra-vaginally applied nitrogen oxide for improvement of IVF program outcome in patients with previous unsuccessful IVF attempts with «thin» endometrium. The target group consisted of 15 females, each underwent 2 to 5 unsuccessful IVF attempts previously with «good quality» embryos been transferred into the uterus. Doppler ultrasound with uterine vessels measurements been chosen as a method of control. The decrease of resistance index for uterine arteries and small radial arteries as well as increase of end diastolic bloodstream speed was detected by Doppler ultrasound upon completion of treatment. Pregnancy rate for the study group equaled 30%.

ОПТИМІЗАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОГРАМ ЕКЗ ПРИ ВИКОРИСТОВУВАННІ ЕКЗОГЕННОГО ОКСИДУ АЗОТУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЮ

М. Г. Грищенко, Ю. О. Котлік, Т. Л. Весіч, О. О. Кузьміна

РЕЗЮМЕ

Було вивчено вплив внутрішньопіхвяного оксиду азоту з метою оптимізації підготовки пацієнток з попередніми невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) на фоні «тонкого» ендометрію. Було проведено спостереження та обстеження 15 жінок, що мали від 2 до 5 невдалих спроб ЕКЗ у анамнезі при перенесенні ембріонів «доброї» якості до порожнини матки. Методикою контролю ефективності лікування було ультразвукове сканування органів малого таза з доплерометрією судин матки. При доплерометричному дослідженні визначено зниження індексу резистентності маткових та дрібних радіальних артерій та підвищення кінцевої діастолічної швидкості кровообігу. Вагітності набули 30% жінок.

Ключевые слова: эндометрий, оксид азота, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее время методы вспомогательных репродуктивных технологий призваны решать сложные проблемы репродуктивного здоровья, однако частота наступления беременности, по данным различных центров экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), составляет 20-40% и зависит от совокупности многих факторов [4]. Полисистемный характер нарушений у больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия, развивающийся на фоне длительных хронических заболеваний органов малого таза и ранее проведенных различных вариантов лечения, включая оперативные вмешательства и нерезультативные программы ЭКО, диктует необходимость новых эффективных методов подготовки больных [2]. Завершающим этапом всех процедур ЭКО является имплантация бластоцисты после переноса женщине эмбриона.

Изучением функции и ультраструктур эндометрия у человека в период имплантации занимались

многие исследователи [8]. Основным диагностическим критерием оценки состояния эндометрия при ТВЭ является его толщина [12]. Доказано, что в случаях, когда толщина эндометрия менее 5 мм, имплантации не происходит и перенос эмбрионов лучше не проводить (Zai et al., 1995). Толщина эндометрия 5-7 мм является субоптимальной, то есть имплантация возможна, но ее вероятность низка по сравнению с толщиной эндометрия выше 7 мм. Идеальной толщиной эндометрия является 9-12 мм. Эхогенность эндометрия изменяется на протяжении менструального цикла. В фазе пролиферации эндометрий имеет так называемую трехлинейную С-структуру. Повышение эхогенности эндометрия в день разрешающей дозы хорионического гонадотропина (ХГ) ассоциируется с низкой вероятностью имплантации, плохим прогнозом наступления беременности [10].

В последние годы с целью мониторинга циклов ЭКО начали применять доплерографию [5]. Крово-

ток в маточных артериях 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 результативными циклами ЭКО [13]. По-прежнему, спорным остается вопрос оптимального времени для выполнения доплерографии. Часть исследователей оценивают маточный кровоток перед началом стимуляции гонадотропинами, другие авторы – в день назначения хорионического гонадотропина, в день забора эмбрионов или в день переноса эмбрионов в полость матки. Нерешенным остается вопрос возможности отсрочки или отказа от переноса эмбрионов, если показатели маточного кровотока показывают, что имплантация маловероятна [9].

Важную роль в процессе роста и дифференцировки эндометрия, взаимодействия эндометрия и бластоцисты играет апоптоз – универсальный физиологический процесс, который отвечает за поддержание гомеостаза в многоклеточных организмах. Существует мнение, что снижение и дисрегулируемость апоптоза в эндометрии больных с эндометриозом и аденомиозом является одним из главных механизмов возникновения и прогрессирования основного заболевания, а также причиной гиперпластических процессов эндометрия [7].

Одной из основных причин неэффективности программ ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) является отсутствие адекватных изменений в сосудистой стенке матки, которые необходимы для подготовки эндометрия к имплантации [1]. В последние годы стали появляться сообщения об использовании интенсивной низкочастотной магнитотерапии, электроимпульсной терапии, донаторов оксида азота при подготовке пациентов к программе ЭКО и ПЭ [6]. Исследователи считают, что применение донаторов оксида азота при подготовке циклов ЭКО целесообразно лишь у пациенток без нарушения базального слоя эндометрия и маточной перфузии на уровне миометрий-эндометрий. В то же время, пациенткам с указанием на перенесенные воспалительные заболевания необходимо рекомендовать использование физического фактора для подготовки программ ЭКО и ПЭ [3]. Пациенткам с тонким эндометрием и наличием глубоких изменений параметров маточной гемодинамики рекомендуют поочередное действие в цикле, предшествующем стимуляции физического фактора и назначение донаторов оксида азота в лечебном цикле.

Теоретические предпосылки для применения оксида азота у женщин с бесплодием базируются на способности NO качественно изменять метаболизм кислорода и энергетических субстратов, определять ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма. В литературе имеются данные о высокой эффектив-

ности использования экзогенного оксида азота в комплексном лечении язв венозной этиологии [11]. Доказано, что NO-терапия нормализует нарушенную микроциркуляцию, снижает микробную обсемененность, активирует фагоцитоз и функцию макрофагов, усиливает рост фибробластов, сосудов. Двойственность эффекта NO проявляется в способности его, с одной стороны, защищать клетку от апоптозных сигналов, а с другой – вызывать этот процесс. Способность молекулы NO проявлять цитостатические или цитотоксические эффекты зависит от типа клеток, фазы ее развития, биохимического потенциала, локальной концентрации NO и наличия активных форм кислорода. Молекулы NO при избыточном количестве инициируют апоптоз. Учитывая важную роль оксида азота в регуляции сосудистого тонуса, коррекцию нарушений эндотелиального расслабления, а также положительного влияния на состояние центральной гемодинамики, возможно его применение для улучшения трофики эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было решено изучить воздействие внутривлагалищного введения оксида азота с целью оптимизации подготовки пациенток с ранее безуспешными программами ЭКО на фоне «тонкого» эндометрия. Такой путь введения приближает действующее вещество к патологическому очагу и повышает результативность лечения. Подобное воздействие проводилось при помощи аппарата «Плазон» (зарегистрирован и сертифицирован к применению в Украине, регистрационное свидетельство №5392/2006 от 04.08.2006 г.), который генерирует из атмосферного воздуха экзогенный газоподобный оксид азота. Устройство аппарата позволяет приблизить манипулятор к биологическому объекту и, как следствие, создать более высокую концентрацию в приповерхностных слоях. Исследования подтвердили способность оксида азота всасываться через слизистую оболочку влагалища [11]. Орошения влагалища газообразным оксидом азота проводились через день с 20 дня менструального цикла, предшествующего лечебному, до первого дня лечебного цикла при помощи специального влагалищного наконечника, состыкованного с аппаратом «Плазон». Наконечник вводился во влагалище перпендикулярно поверхности заднего свода на 10 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено наблюдение и обследование 15 женщин, имеющих от 2 до 5 безуспешных попыток ЭКО в анамнезе при переносе в полость матки эмбрионов «хорошего» качества. У 30% наблюдаемых пациенток в анамнезе были неоднократные вмешательства по поводу внутриматочных синехий, осложнений послеабортного периода в виде эндометрита. Эндокринная функция яичников у обследованных женщин не была выявлена. Мето-

дикой контроле эффективности лечения являлось ультразвуковое сканирование органов малого таза с доплерометрией сосудов матки. 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 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 составила 30%.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие экзогенным оксидом азота позволяет повысить маточный кровоток и улучшить состояние эндометрия, что может внести дополнительные коррективы в подготовку программы ЭКО.

2. Развитие диагностических возможностей, индивидуальная подготовка женщины к имплантации эмбриона предоставляет широкие возможности развития репродуктивной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльмамедова И. Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И. Д. Гюльмамедова // *Новости медицинской фармации. Гинекология.* – 2008. – № 253. – С. 17–27.
2. Дубоссарская З. М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / Дубоссарская З. М., Миляновский А. И., Коляденко В. Г. – Киев : Здоров'я, 1991. – 115 с.
3. Железнов Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов, Н. Е. Логинова // *Акушерство и гинекология.* – 1977. – № 4. – С. 3–7.
4. Кулаков В. И. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия / В. И. Кулаков, И. Е. Корнева // *Акушерство и гинекология.* – 2002. – № 2. – С. 56–60.
5. Маргиани Ф. А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты / Ф. А. Маргиани // *Проблемы репродукции.* – 2002. – № 5. – С. 28–33.
6. Мартынов С. А. Возможность электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометриом к программам вспомогательной репродукции / С. А. Мартынов // *Акушерство и гинекология.* – 2007. – № 1. – С. 44–48.
7. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г. Т. Сухих, Г. Е. Чернуха, В. П. Сметник [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 25–29.
8. Сидельникова В. М. Гемостаз и беременность / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенков. – М. : ТридаХ, 2004. – 208 с.
9. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К. У. Алиева, Л. Н. Кузьмичев, В. Ю. Смольникова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – № 5. – С. 39–43.
10. 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.
11. Тугай Н. В. Использование аппарата «Плазон» для стимуляции овуляции при ановуляторном бесплодии / Н. В. Тугай, И. В. Загребельна, Ю. О. Котлік // *Медицина третьего тысячелетия : міжвузівська конференція молодих вчених та студентів : збірник тез.* – Х., 2010. – С. 108.
12. Чайка В. К. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. К. Чайка, Ю. А. Малова, И. Г. Постолок // *Здоровье женщины.* – 2007. – № 3. – С. 79–83.
13. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization – embryo transfer / C. Dietrich, J. H. Check, J. K. Choe [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, № 4. – P. 781–786.