

Особый интерес представляет тот факт, что ни в одном случае не наблюдалось появления или усугубления клинических признаков угрозы прерывания беременности, ухудшения общего самочувствия или нарастания степени тяжести преэклампсии. Более того, нормализация функции кишечника способствовала улучшению самочувствия беременных (независимо от срока беременности) и рожениц, а также снижению имеющихся осложнений.

Все это предполагает и употребление этого препарата роженицей и после родов в качестве мягкого и безопасного слабительного.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что лактулоза является препаратом выбора для лечения запора у беременных и в послеродовом периоде в связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием неблагоприятного влияния на организм матери и плода. Обладая пребиотическим эффектом, восстанавливая микрофлору кишечника, лактулоза борется с кандидозной инфекцией и saniрует родовые пути. Применение препарата роженицами безопасно и для матери, и для новорожденного.

#### Литература

1. Шехтман ММ, Положенкова ЛА. Дискинезия толстой кишки у беременных. *Гинекология*. 2004; 6 (5).

2. Anderson AS. *Health Visitor* 1984; 12: 363–4.
3. Sykes NP. *Cancer Surveys* 1994; 21: 137–46.
4. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. *Клин. лаб. диагностика*. 2003; 2: 25–32.
5. Подзолкова Н.М., Халиф И.Л., Назарова С.В., Гвасалия А.Г. *Проблемы беременности*. 2004; 8: 51–7.
6. Бурков С.Г. *Заболевания органов пищеварения у беременных*. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996.
7. Шентулин А.А. *Синдром раздраженного кишечника*. *Рус. мед. журн.* 1977; 5 (22): 1472–5.
8. Мельник Т.Н., Липовенко Л.Н. *Лечение запоров у беременных*. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (2): 103–4.
9. Шульпекова Ю. *Лечение запора*. *Врач*. 2010; 2: 1–5.
10. Thukral C, Wolf JL. *Therapy Insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women*. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (5): 256–66
11. Циммерман Я.С. *Хронический запор. Диарея*. Пермь: ПГМА, 1999.
12. Зароченцева Н.В. *Эффективность применения лактулозы при беременности*. *Гинекология*. 2001; 3 (2): 28–9.
13. Smouth AJM, Akkermans LMA. *Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract*. *Petersfield*, 1992; p. 312.

#### Индекс лекарственных препаратов:

**Лактулоза: Дюфалак® (ООО «Эбботт Лэбораториз»)**

## Подготовка эндометрия к беременности и программам вспомогательных репродуктивных технологий

А.В.Шуршалина

Американский медицинский центр, Москва

**И**мплантация эмбриона – это многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов с каскадом разнообразных межклеточных взаимодействий. Успешная имплантация эмбриона зависит от двух компонентов – состояния эндометрия и качества эмбриона. Значимой является синхронность процесса созревания эндометрия и развития эмбриона, а также адекватность «диалога» между ними. Нормальное развитие эндометрия и его адекватная структурно-функциональная трансформация в течение менструального цикла – важные условия для успешной имплантации и наступления беременности.

#### Рецептивность эндометрия

Ключевым в современной репродуктологии является понятие «рецептивность эндометрия», которая представляет собой комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации [1].

Комплекс взаимодействий, который происходит между эмбрионом и клетками эндометрия, контролируется паракринно цитокинами, факторами роста (интерлейкин – ИЛ-1, VEGF, LIF, CSF, IGF), интегринами и компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Эндометрий

содержит большое число иммунокомпетентных клеток, при этом их фенотипический состав имеет большое значение для иммунологического «диалога» между плодным яйцом и эндометрием, успешной имплантации и плацентации. Самой многочисленной популяцией среди лейкоцитов, представленных в эндометрии, являются большие гранулярные лимфоциты – CD56+ клетки. Популяция CD56+ клеток в совокупности с Т-лимфоцитами и макрофагами эндометрия – основные источники цитокинов, благодаря которым при беременности поддерживается доминирование Т-хелперов (Th) 2-го типа иммунного ответа над Th-1. Изменение соотношения субпопуляций клеток и их активности может вызывать формирование каскада патологических реакций, приводящих к бесплодию или невынашиванию беременности. Среди паракринных медиаторов пролиферации эндометрия важным фактором считается эпидермальный фактор роста (EGF), который синтезируется в эндометрии на протяжении всего цикла, при этом его экспрессия наиболее выражена в железистом эпителии в фазу пролиферации. Трансформирующий фактор роста (ТФР)  $\alpha$  является лигандом для EGF-рецепторов и также стимулирует пролиферацию клеток эндометрия.

Наиболее выраженные изменения трофики ткани с резкой потерей функционального потенциала и спо-

способности к адекватной пролиферации развиваются при хроническом эндометрите. Хроническая микробная инвазия вызывает в эндометрии резкий клеточный дисбаланс: увеличение содержания киллерных клеток (CD56+, CD56+CD16+), снижение Т-супрессоров (CD8+), изменение соотношения между провоспалительными (ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон  $\gamma$ ) и регуляторными (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинами, повышение HLA-DR+. Повышение уровня ИЛ-1 и ИЛ-6 влияет через синтез стероидной сульфатазы на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани.

Характерное для хронического эндометрита резкое нарушение межклеточных взаимодействий, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, преобладание незрелого коллагена III типа, усиление апоптоза клеток в поверхностных слоях эндометрия, склероз стромы вокруг сосудов, нарушение ангиоархитектоники ткани, дисфункция стероидных рецепторов, высокие уровни провоспалительных цитокинов, ишемия ткани – все это способствует резкому снижению рецептивности эндометрия и приводит к созданию условий, невозможных для нормальной имплантации и плацентации [1, 2].

### Факторы нарушения рецептивности

Детальный анализ молекулярно-биологических процессов, происходящих в эндометрии при воспалении, позволил выделить несколько факторов нарушения рецептивности эндометрия и неблагоприятного прогноза при реализации репродуктивной функции [1, 3, 4]:

- 1) наличие в эндометрии патогенных микроорганизмов;
- 2) морфологические признаки воспалительного процесса в эндометрии, в том числе появление плазматических клеток (CD138);
- 3) повышение числа макрофагов (CD68, CD14) и больших гранулярных лимфоцитов (CD56);
- 4) нарушение соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинов в сторону преобладания Th-1 (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ТФР- $\beta$  и др.);
- 5) усиление процессов пролиферации клеток эндометрия (повышение EGF и Ki-67) и усиление апоптоза клеток, особенно в поверхностных слоях эндометрия;
- 6) нарушение ангиоархитектоники ткани с увеличением VEGF и коллагена IV типа;
- 7) интенсивные процессы склерозирования эндометрия с увеличением экспрессии интерстициального коллагена III типа и коллагена базальных мембран IV типа.

Выявление двух первых факторов является ключевым для оценки нарушений рецептивности эндометрия и прогнозирования возможности успешного прогрессирования беременности. Остальные факторы более детально характеризуют интенсивность воспалительного процесса, степень вовлечения в патологический процесс различных структур и потенциальную обратимость патологических процессов и могут быть использованы как дополнительные маркеры.

### Структура

В структуре нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, по данным проведенного нами ретроспективного исследования 842 случаев заболевания, доля пациенток с бесплодием составила 60,4%: первичное бесплодие – 24,8%, вторичное бесплодие – 35,6%. Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) были отмечены у 21,3% женщин, в среднем  $3 \pm 0,28$  попытки на пациентку. Невынашивание беременности в анамнезе выявлено у 22,5% женщин: ранние выкидыши – у 16,7%, из них замершие беременности составили 31%; поздние выкидыши – у 2,6%, преждевременные роды – 3,2%. В среднем число потерь бе-

ременности составило  $1,8 \pm 0,19$  на пациентку, варьируя от 1 до 10 [1].

Ряд авторов показали, что успех применения программ донорских ооцитов зависит не только от качества ооцитов, но также от отсутствия у реципиента хронического воспалительного процесса в эндометрии [5]. Также было доказано, что наличие инфекции в эндометрии является причиной неудач имплантации, при этом авторы сделали следующие выводы:

- 1) элиминация инфекционных агентов из эндометрия крайне важна при подготовке пациенток к ЭКО и ПЭ;
- 2) ввиду высокой частоты контаминации эндометрия патогенами обосновано профилактическое назначение антибиотиков всем пациенткам перед ЭКО и ПЭ [6].

### Проблемы

Серьезной проблемой остается так называемый тонкий эндометрий, то есть эндометрий, неадекватно реагирующий на стимуляцию и не достигающий толщины, необходимой для переноса эмбриона. В литературе описаны казуистические случаи наступления беременности в программе ЭКО при толщине эндометрия 3,7 мм [5, 7], однако это скорее исключения из правил.

С точки зрения патологии в основе неадекватного роста эндометрия могут лежать различные процессы. Это часто скрытый хронический эндометрит, повреждение стволовых клеток базального слоя эндометрия, нарушение рецепторного аппарата, аденомиоз, миомы матки, особенно крупные узлы с тенденцией к субмукозному росту, которые резко изменяют иммунологическое окружение и кровотока в подлежащих тканях [8], возможно и сочетание нескольких патологических процессов. В таких условиях восстановление трофики эндометрия и запуск программ адекватной пролиферации эндометрия является сложной и иногда многоэтапной задачей.

Много лет предпринимаются попытки оптимизировать параметры эндометрия в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также найти критерии идеальной готовности эндометрия к имплантации эмбриона [5, 9, 10]. В большинстве случаев предпочтение отдается динамической оценке толщины и кровотока эндометрия с помощью сонографии и доплерометрии [11 – 13]. Также с целью стимуляции роста эндометрия предпринимаются попытки применять в программах ЭКО антагонисты рецепторов окситоцина [14], локальную трансплантацию аутологических стволовых клеток [10], трансвагинальную внутриматочную перфузию растворов с G-CSF [15].

Многие исследователи считают необходимым проводить исследование эндометрия перед программами ЭКО, особенно при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. Другие авторы высказывают сомнения в информативности рутинного исследования эндометрия при бесплодии, в том числе и для исключения неполноценной секреторной трансформации эндометрия. Руководствуясь данными литературы и результатами собственных исследований, мы считаем обоснованным проведение комплексного морфологического и микробиологического исследования эндометрия в I фазу менструального цикла всем пациенткам с бесплодием и перед программой ВРТ.

**Цель исследования** – выявление контаминации эндометрия патогенными микроорганизмами и своевременная верификация заболевания. Особенно важно проводить исследование эндометрия при наличии у пациентки трубно-перитонеального фактора бесплодия, анамнестических указаний на осложненные инфекционно-воспалительными процессами беременности и роды, на перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (особенно хламидиоз и вирусные инфекции) и многочисленные инвазивные вмешательства в

полости матки. Такой подход оправдан не только тактически, но и экономически, так как стоимость комплексного исследования эндометрия в амбулаторных условиях значительно ниже стоимости подготовки и проведения одного цикла ЭКО и ПЭ (в случае неудачи программы на фоне воспалительного процесса).

### Терапевтическая тактика

Терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию трофических нарушений, являются обязательным этапом подготовки эндометрия к имплантации и направлены на восстановление морфофункционального потенциала ткани, устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений, последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Тактика терапии определяется рядом факторов:

1) особенностями морфологической картины эндометрия: интенсивностью воспалительных реакций, обширностью склеротических процессов, наличием атрофической формы воспаления;

2) длительностью заболевания – более 2 лет свидетельствует о большой вероятности нарушения рецептивности эндометрия;

3) наличием сочетанной гинекологической патологии (аденомиоз, миома матки и др.);

4) наличием в анамнезе неудач ВРТ и потерь беременности.

### Метаболическая терапия

Важным методом коррекции трофики является применение метаболической терапии, которая направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза и стабилизация цикла Кребса в аэробных параметрах функционирования. С этой целью используются комплексные метаболические препараты, длительность приема которых должна составлять не менее 3–4 нед.

Ярким представителем этой группы препаратов является Актовегин [16–18]. Препарат представляет собой высокоочищенный гемодериват крови телят, полученный посредством диализа и ультрафильтрации, в состав которого входят низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Актовегин активизирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к ускорению метаболизма аденозинтрифосфата и повышению энергетических ресурсов клетки. Положительное влияние Актовегина на кровообращение связано с улучшением доставки и утилизации кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма как в периферических тканях, так и нейрональных структурах. Путем активации фермента супероксиддисмутазы препарат оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие. Актовегин применяют по 1 таблетке внутрь 2 раза в сутки в течение не менее 25 дней, возможно сочетание с курсом физиотерапии или заместительной гормональной терапии, а также повторные курсы приема препарата в течение года в зависимости от результатов эхографического и доплерографического исследования эндометрия. Обосновано применение препарата во время беременности у пациенток с патологией эндометрия в анамнезе, а также у групп риска по развитию дистрофических процессов.

Традиционно при подготовке эндометрия к имплантации с высокой эффективностью применяются различные физические факторы, в частности преформированные. В.М.Стругацкий и соавт. (1975, 1998 гг.) разработали дифференцированный подход к выбору оп-

тимального физиотерапевтического средства с учетом возраста пациентки, длительности заболевания, сопутствующей патологии, эндокринной функции яичников, а также специфического действия самого фактора.

Критериями эффективности проведенной метаболической терапии являются:

- восстановление эхографической картины и кровотока в эндометрии;
- восстановление морфологической структуры эндометрия; нормализация в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток (CD8, CD56, CD68, CD138), провоспалительных цитокинов и факторов роста (ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли, ТФР, VEGF и др.), процессов пролиферации и апоптоза клеток (Ki-67, EGF, аро-про-tein), снижение интенсивности процессов склерозирования, стабилизация экстрацеллюлярного матрикса (матриксные металлопротеиназы, различные виды коллагенов);
- восстановление репродуктивной функции.

### Литература

1. *Хронический эндометрит: руководство*. Под ред. Г.Т.Сухих, А.В.Шуршалиной М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod* 2011; 26 (7): 1813–25.
3. Russell P, Anderson L, Lieberman D. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure I: Techniques. *J Reprod Immunol* 2011; 91 (1–2): 90–102.
4. Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile women and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2707–10.
5. Check JH, Choe JK, Amui J et al. Evaluation of the importance of late follicular phase endometrial echo patterns and pregnancy outcome following embryo transfer by evaluating infertile donor/recipient pairs. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38 (4): 318–9.
6. Abate V, De Corato R, Cali A, Stinchi A. Endometrial biopsy at the time of embryo transfer: correlation of histological diagnosis with therapy and pregnancy rate. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1987; 4 (3): 173–6.
7. Check JH, Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38 (4): 330–2.
8. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol* 2012; 93 (1): 58–63.
9. Koditibuwakku SP, Ng PY, Liu Y. Hormonal regulation of endometrial ofactomedin expression and its suppressive effect on spheroid attachment onto endometrial epithelial cells. *Hum Reprod* 2011; 26 (1): 167–75.
10. Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asberman's syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4 (1): 43–8.
11. Check JH. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options – part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38 (3): 197–200.
12. Chien LW, Au HK, Chen PL. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78 (2): 245–51.
13. Singh N, Babadur A, Mittal S. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4 (1): 29–33.
14. Kalmantis K, Loutradis D, Lymperopoulos E et al. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (1): 265–70.

15. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 2123.
16. Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, Stöbr H. Functional improvement of the aging brain: placebo controlled pharmacologic and psychometric studies with a metabolically active hemoderivative (Actovegin). *Z Gerontol* 1984; 17 (5): 271–9.
17. Schaffler K, Wauschkubn CH, Häuser B. Study to evaluate the encephalotropic, potency of a hemodialysate. Controlled study using electro-retinography and visual evoked potentials under hypoxic conditions in human volunteers (preliminary communication). *Arzneimittelforschung* 1991; 41 (7): 699–704.
18. Wang XW, Lin XY, Bi YH, Han JQ. Effect of actovegin on intestinal mucosa and expression of bcl-2/bax genes in rats with acute radiation enteritis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009; 31 (10): 742–5.

**Индекс лекарственных препаратов:**

**Депротеинизированный гемодериват из телячьей крови:  
Актовегин (Никомед)**