

РОЛЬ АНГИОСПАЗМА В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д.мед.н., профессор, член-кор. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

О.В. БУЛАВЕНКО

д.мед.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

О.Н. ГОНЧАРЕНКО

кафедра акушерства и гинекологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Е.Л. ЛЕВКИНА

кафедра акушерства и гинекологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Одним из проявлений недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла (МЦ) является неполноценная секреторная трансформация эндометрия [1, 2].

В литературных источниках имеется разнобразная информация о клинических проявлениях, особенностях рецепции и цитокиновом профиле эндометрия при НЛФ, однако дискуссионными остаются вопросы патогенеза и коррекции данного состояния [1, 6].

Недостаточно также изучены состояние кровотока в маточных артериях и процессы ангиогенеза в эндометрии у женщин с НЛФ [2-4, 6, 8]. Ангиогенез не характерен для неповрежденных тканей организма взрослого человека в физиологических условиях и активизируется при патологическом росте тканей при опухолях, остром или хроническом воспалительном процессе, диабетической ретинопатии. Эндометрий является уникальным исключением из этого правила, так как процессы циклического ангиогенеза в нем происходят ежемесячно [5, 7]. В физиологических условиях ингибиторы ангиогенеза необходимы для контроля роста кровеносных сосудов и предотвращения тем самым развития неоваскуляризации [5].

Одним из главных ингибиторов ангиогенеза является белок тромбоспондин. Он играет важную роль в агрегации тромбоцитов и регулирует адгезию и пролиферацию эндотелиальных клеток [7, 9].

Поэтому цель нашего исследования заключалась в оценке состояния кровотока в ветвях маточных артерий, выявлении его связи с уровнем экспрессии тромбоспондина и разработке эффективных методов коррекции дисфункции эндометрия у женщин с НЛФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Допплерометрическое обследование проводили 342 пациенткам с НЛФ, которые были распределены на группы соответственно их возрасту. В первую группу входили 90 женщин раннего репродуктивного возраста (18-24 года), во вторую – 147 женщин активного репродуктивного возраста (25-34 года) и в третью – 105 женщин позднего репродуктивного возраста (35-42 года). Контрольную группу составили 82 здоровых женщины с ненарушенным двухфазным МЦ.

Функциональное состояние эндометрия оценивали с помощью сонографического исследования вместе с доплеровским картированием, которое проводили в течение трех МЦ в раннюю

и позднюю пролиферативную, а также в среднюю лютеиновую фазы. Во время УЗИ изучалась толщина эндометрия в раннюю и позднюю пролиферативную фазы (в канун овуляции) и в середине лютеиновой фазы и показатели гемодинамики во всех ветвях маточной артерии (индекс резистентности [ИР], пульсационный индекс [ИП] и систоло-диастолическое соотношение [S/D]) в среднюю лютеиновую фазу.

Экспрессию рецепторов к антиангиогенному фактору тромбоспондину определяли в пайпельбиоптатах эндометрия, взятых в среднюю лютеиновую фазу, косвенным стрептавидин-пероксидазным методом. Исследование препаратов в проходящем свете выполняли на микроскопе с цифровой видеокамерой, соединенной с персональным компьютером. Микрофотографирование и морфометрическое изучение препаратов осуществляли с использованием программы Analysis Pro 3.2 согласно рекомендациям производителя программного обеспечения. Все микрофотографии выполнены с помощью фотоцифровой аппаратуры Olympus DP 50.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования структуры и толщины эндометрия в середине лютеиновой фазы было установлено, что у 12% женщин с НЛФ толщина эндометрия составляла < 7 мм, у 78% – 7-9 мм и только 10% пациенток с НЛФ имели толщину эндометрия > 10 мм. У здоровых женщин в середине лютеиновой фазы толщина эндометрия в 100% случаев находилась в пределах от 10 до 13 мм (табл. 1).

Оценку функционального состояния эндометрия проводили по данным кровообращения в спиральных артериях с использованием четырех типов кровотока эндометрия в позднюю пролиферативную фазу и балльной шкалы готовности матки к имплантации в среднюю лютеиновую фазу МЦ по Аппельбауму.

Проведенные исследования показали, что около 38% женщин с НЛФ имели первый (визуализировались только сосуды миометрия) и второй (визуализировались сосуды, проходящие сквозь базальный гиперэхогенный слой эндометрия) типы кровоснабжения (рис. 1).

У 45% пациенток с НЛФ наблюдался третий тип кровоснабжения (сосуды достигали внутреннего гиперэхогенного слоя), и лишь 17% женщин основной группы имели выраженную васкуляризацию всех слоев (рис. 2).

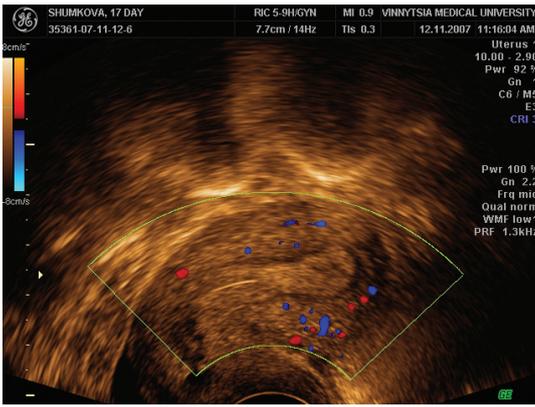


РИС 1. ПЕРВЫЙ ТИП КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, ПОЗДНЯЯ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФАЗА МЦ

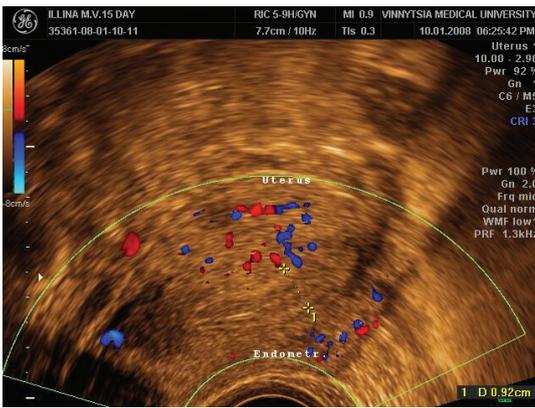


РИС 2. ТРЕТИЙ ТИП КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, ПОЗДНЯЯ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФАЗА МЦ

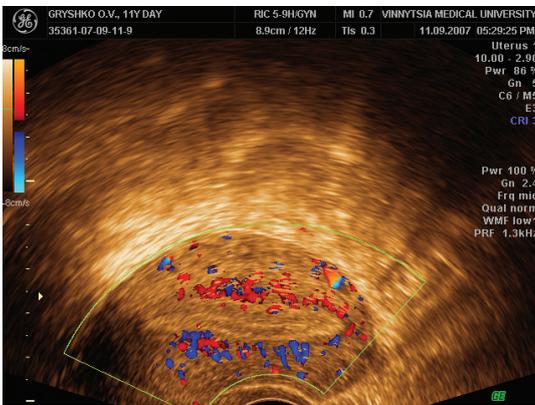


РИС 3. ЧЕТВЕРТЫЙ ТИП КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, ПОЗДНЯЯ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФАЗА МЦ

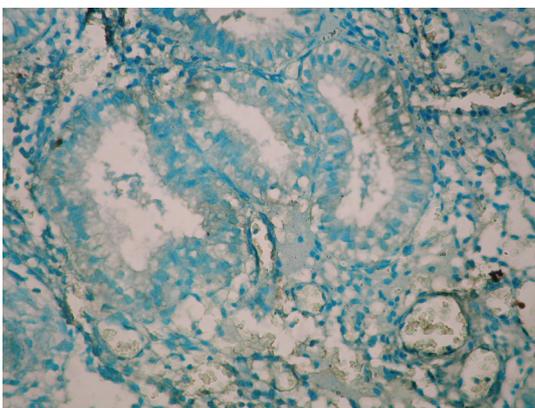


РИС 4. LN+8. НЛФ. ОЧАГИ ЭКСПРЕССИИ ТРОМБОСПОНДИНА АВ-1 В ГРАНУЛАХ ЦИТОПЛАЗМЫ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛЕЗ И ФИБРОБЛАСТАХ СТРОМЫ. НЕПРЯМОЙ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД CLON NB 8432. X-200

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕНЩИН С НЛФ ПО ТОЛЩИНЕ ЭНДОМЕТРИЯ В ДИНАМИКЕ МЦ, ММ (M ± m)

Группы женщин	n	Дни МЦ		
		6-7-й день	13-14-й день	22-24-й день
Первая	90	6,1 ± 0,3*	7,2 ± 0,2*	9,3 ± 0,4*
Вторая	147	6,3 ± 0,5*	7,3 ± 0,4*	9,2 ± 0,6*
Третья	105	6,2 ± 0,4*	7,5 ± 0,3*	9,24 ± 0,3*
Здоровые женщины	82	7,4 ± 0,3	10,6 ± 0,5	12,4 ± 0,6

* Разница вероятна относительно показателя группы здоровых женщин, p < 0,05

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АРТЕРИЯХ МАТКИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН (M ± m)

Показатели кровотока в артериях матки		Группы обследованных			
		Группы женщин с НЛФ (n = 342)			Контрольная группа (n = 82)
		I	II	III	
Маточные артерии	ИР	0,89 ± 0,002*	0,95 ± 0,003*	0,751 ± 0,004*	0,7 ± 0,002
	ПИ	2,66 ± 0,013*	2,72 ± 0,003*	2,68 ± 0,003*	2,03 ± 0,020
	S/D	8,03 ± 0,052*	8,02 ± 0,025*	7,87 ± 0,033*	7,07 ± 0,054
Аркуатные артерии	ИР	0,76 ± 0,002*	0,75 ± 0,002*	0,74 ± 0,003*	0,68 ± 0,002
	ПИ	1,62 ± 0,001*	1,6 ± 0,002*	1,58 ± 0,003*	1,65 ± 0,002
	S/D	3,87 ± 0,012*	3,92 ± 0,01*	3,88 ± 0,008*	3,09 ± 0,015
Радиальные артерии	ИР	0,68 ± 0,001*	0,69 ± 0,002*	0,67 ± 0,002*	0,66 ± 0,001
	ПИ	1,26 ± 0,002*	1,27 ± 0,003*	1,25 ± 0,005*	0,32 ± 0,001
	S/D	3,75 ± 0,002*	3,82 ± 0,005*	3,82 ± 0,005*	2,46 ± 0,006
Базальные артерии	ИР	0,58 ± 0,002*	0,60 ± 0,002*	0,57 ± 0,003*	0,59 ± 0,001
	ПИ	0,89 ± 0,002*	0,92 ± 0,003*	0,89 ± 0,003*	0,88 ± 0,001
	S/D	2,72 ± 0,029*	2,89 ± 0,005*	2,73 ± 0,044*	1,78 ± 0,002
Спиральные артерии	ИР	отсутствует	отсутствует	отсутствует	0,52 ± 0,001
	ПИ	отсутствует	отсутствует	отсутствует	0,65 ± 0,002
	S/D	отсутствует	отсутствует	отсутствует	1,71 ± 0,001

* Разница вероятна относительно показателя группы здоровых женщин, p < 0,05

В группе здоровых женщин 97% из них имели третий и четвертый типы кровоснабжения, 3% – второй тип, а первый тип кровоснабжения в этой группе не зафиксирован вообще.

Дополнительно в среднюю лютеиновую фазу МЦ проводили измерения кровообращения во всех ветвях маточных артерий путем измерения ИР и ПИ.

При исследовании регионарной гемодинамики матки у женщин с НЛФ выявили достоверное повышение ПИ и ИР во всех ветвях маточной артерии по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин, а также отсутствие кровотока в спиральных артериях (табл. 2).

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии рецепторов тромбоспондина в паренхиматозно-стромальных элементах эндометрия женщин во всех возрастных группах с НЛФ установлено, что высокая степень экспрессии отмечалась в эпителии желез, в фибробластах стромы, а также вокруг кровеносных сосудов и в покровном маточном эпителии. В эпителии желез выявлялась диффузная локализация тромбоспондина в цитоплазме, а также в подавляющем большинстве – на апикальной поверхности клеток. Такие железы были уменьшены в размерах, с неглубокими боковыми ответвлениями (рис. 4).

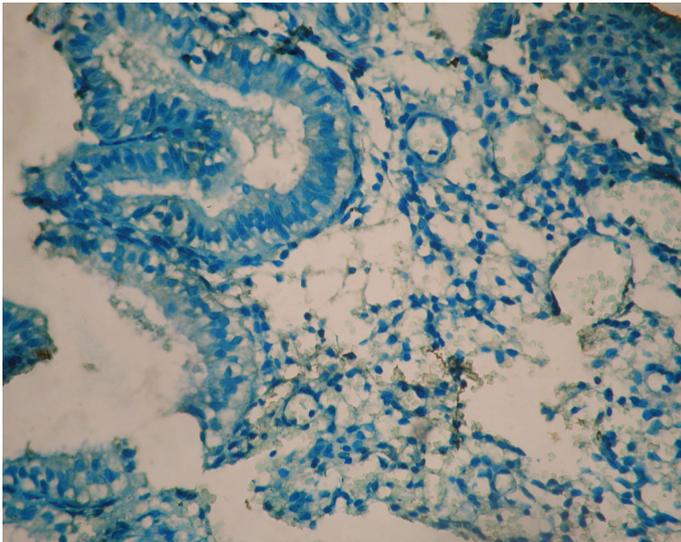


РИС 5.
ЛН+8. НЛФ. ОЧАГИ ЭКСПРЕССИИ ТРОМБОСПОНДИНА АВ-1 В КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТАХ СТРОМЫ ВОКРУГ МОРФОЛОГИЧЕСКИ ПОЛНОЦЕННЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ НЕПРЯМОЙ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД CLON НВ 8432. X-200

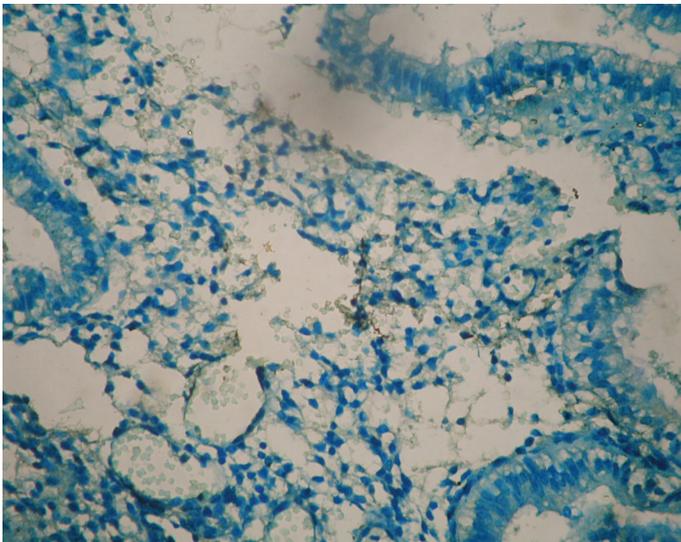


РИС 6.
ЛН+8. НЛФ. ОЧАГИ ЭКСПРЕССИИ ТРОМБОСПОНДИНА АВ-1 В ПОКРОВНОМ МАТОЧНОМ ЭПИТЕЛИИ И В СТРОМЕ ЭНДОМЕТРИИ. НЕПРЯМОЙ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД CLON НВ 8432. X-200

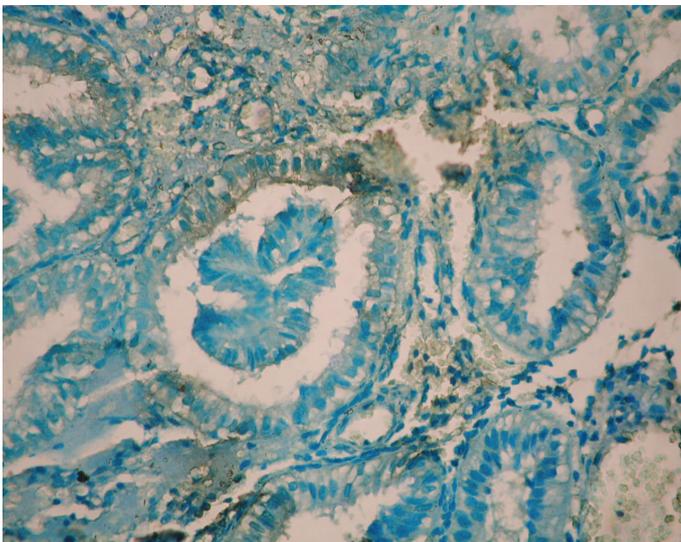


РИС 7.
ЛН+8. НЛФ. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ТРОМБОСПОНДИНА АВ-1 В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ АРТЕРИЙ И ЦИТОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТАХ СТРОМЫ. НЕПРЯМОЙ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД CLON НВ 8432. X-200

Вокруг желез строма была отекая и представлена фибробластами с выраженной экспрессией тромбоспондина. Количественный уровень экспрессии тромбоспондина – 2 балла. Следует подчеркнуть, что процесс носил диффузный характер.

Умеренно выраженная степень экспрессии тромбоспондина оказывалась в строме эндометрия и в тех случаях, когда эндометриальные железы имели полноценную морфологическую структуру, с явлениями секреции и формированием взрывающихся эпителиальных сосочков. В таких участках экспрессия тромбоспондина имела очаговый характер (рис. 5). Количественный уровень экспрессии тромбоспондина в исследуемых участках – 2 балла.

В подавляющем большинстве наблюдений экспрессию тромбоспондина выявляли и в покровном маточном эпителии, и в субэпителиальной строме эндометрия. Процесс носил очаговый характер. Тромбоспондин оказывался в цитоплазме клеток эпителия с отсутствующим каемчатым обрамлением. В подчиненной строме таких участков регистрировались незрелые спиральные артерии. Тромбоспондин имел вид нежных структур фибрилл (рис. 6).

Наиболее выраженная экспрессия тромбоспондина наблюдалась в цитогенных элементах стромы, а также в эндометриальных кровеносных сосудах. Процесс носил диффузный, распространенный характер. В строме эндометрия уровень экспрессии тромбоспондина был равен 2 баллам.

В кровеносных сосудах экспрессия тромбоспондина была интенсивно выражена в артериях. Артерии напоминали спиральные, однако их просвет был расширенный, с небольшим количеством эпителиальных клеток, без формирования клубочков. В эндотелии артерий наблюдался высокий уровень экспрессии тромбоспондина. Он составлял 2-3 балла (рис. 7).

Таким образом, исследование экспрессии белка тромбоспондина в эндометрии показало, что у женщин с НЛФ уровень экспрессии тромбоспондина повышается как в покровном маточном эпителии, эпителии эндометриальных желез, эндотелии артерий, так и в цитогенных элементах стромы. Уровень экспрессии составляет 2-3 балла, процесс носит диффузный характер. При этом в данных участках нарушается секреторная трансформация эндометрия и создаются условия для ухудшения трофики паренхиматозно-стромальных элементов эндометрия: сужается просвет артерий, спиральные артерии недоразвиты и не формируют клубочки артерии.

Обнаруженное повышение интенсивности и распространенности активности тромбоспондина можно объяснить состоянием хронической ишемии и гипоксии, которая имеет место при НЛФ МЦ.

Учитывая полученные данные о роли ангиоспазма в генезе неполноценных секреторных преобразований эндометрия, вторым этапом нашей работы стало включение в комплексное лечение НЛФ вазоактивного препарата актовегин и проведение сравнительной оценки эффективности с традиционной схемой лечения пациенток с НЛФ.

Традиционную терапию проводили 61 пациентке с НЛФ (группа сравнения), которая заключалась в гормональной и патогенетической коррекции в зависимости от этиопатогенетического варианта НЛФ на первом этапе и назначении стандартной гормональной коррек-

ции современным пероральным гестагеном дидрогестероном (20 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла, в течение 3 мес) на втором этапе коррекции.

Предложенная нами схема лечения заключалась в комплексном назначении дидрогестерона с обладающим антитромботическими свойствами вазоактивным препаратом актовегин (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес) на втором этапе коррекции и была проведена 158 пациенткам с НФЛ раннего и активного репродуктивного возраста (основная группа).

Эффективность лечения оценивали по показателям кровотока в сосудах маточной артерии. Контроль эффективности лечения проводили по окончании второго этапа терапии, т.е. через 6 мес лечения.

Сравнительная характеристика динамики ИР и ПИ в ветвях маточных артерий в среднюю лютеиновую фазу МЦ у женщин основной группы и группы сравнения показала достоверно большее снижение данных показателей у получавших актовегин в комплексном лечении НЛФ. Нормализация показателей кровотока в маточных сосудах способствовала полноценному развитию эндометрия как в периовуляторный период, так и в среднюю лютеиновую фазу (табл. 3).

Оценка методов терапии у пациенток с НЛФ показала, что усовершенствованная дифференцированная двухэтапная терапия с включением вазоактивного препарата актовегин намного эффективнее восстанавливала секреторную фазу МЦ (у 86,0 ± 2,76% пациенток группы приема актовегина против 41 ± 6,30% при использовании стандартной терапии) и ангиогенез в матке (84,17 ± 2,90% и 39,35 ± 6,25% соответственно) (табл. 4).

Следует также отметить, что после второго этапа терапии кровотока в спиральных артериях восстановился у 133 (84,18%) пациенток основной группы и лишь у 32 (59,50%) – группы сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Т.Н.

Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем / Т.Н. Демина, И.Ю. Гошкодеря // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 21-27.

2. Кузьмина С. А.

Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла / С.А. Кузьмина, С.И. Зудикова // Проблемы репродукции. – 2003. – № 5. – С. 54-56.

3. Куряк А.

Трансвагинальный цветовой доплер. / Куряк А., Михайлова А., Купешич С. – М.: Пертополис, 2001. – С. 11-59.

ТАБЛИЦА 3.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ ИР И ПИ В ВЕТВЯХ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В СРЕДНЮЮ ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ МЦ У ЖЕНЩИН ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Показатель	Группы женщин с НЛФ	
	Основная группа (n = 158)	Группа сравнения (n = 61)
ИР в аркуатных артериях	До лечения	0,82 ± 0,023
	После II этапа	0,746 ± 0,002
ПИ в аркуатных артериях	До лечения	1,82 ± 0,004
	После II этапа	1,23 ± 0,002
ИР в радиальных артериях	До лечения	0,79 ± 0,003
	После II этапа	0,713 ± 0,002
ПИ в радиальных артериях	До лечения	1,79 ± 0,003
	После II этапа	1,43 ± 0,003
ИР в базальных артериях	До лечения	0,745 ± 0,002
	После II этапа	0,65 ± 0,002
ПИ в базальных артериях	До лечения	1,3 ± 0,003
	После II этапа	0,88 ± 0,002

ТАБЛИЦА 4.
СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С НЛФ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, %

Показатели	Вид лечения	
	Основная группа (n = 158)	Группа сравнения (n = 61)
Восстановление секреторной фазы МЦ (по данным биопсии)	86,0 ± 2,76*	41 ± 6,30
Восстановление ангиогенеза в матке	84,17 ± 2,90*	39,35 ± 6,25
Восстановление кровотока в спиральных артериях	84,18	59,50

* Разница вероятна относительно группы сравнения, p < 0,05

4. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б. и др.

Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах // Введение в молекулярную медицину: под ред. Пальцева М.А. – М.: ОАО «Медицина», 2004. – С. 446-496.

5. Митьков В.В., Медведев М.В.

Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М., 1997. – Т. 3. – С. 132-175.

6. Applebaum M.

The uterine biophysical profile // Ultrasound Obst. Gynecol. – 1995. – V. 5. – P. 67-68.

7. Tsaltas J., Rogers P. A., Gargett V.C., Healy D.L.

Healy Excessive angiogenesis: a new theory for endometriosis // Current Obst. Gynaec. – 1998. – Vol. 8. – P. 186-188.

8. Kurjak A., Kupesic-Urek S.

Normal and abnormal uterine perfusion // Color Doppler Imaging in Obstetrics and Gynecology / Eds Jaffe R., Warsaw L.S. – New York: McGraw Hill. – 1992. – P. 255-263.

9. Frazier W.A.

Thrombospondin: a modular adhesive glycoprotein of platelets and nucleated cells / W.A. Frazier // J. Cell. Biol. – 1997. – P. 105-625. □