

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ ЖІНОК

М.В. Мироненко

Харківський центр материнства та дитинства «Марія», м. Харків

Оцінено вплив імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини та лазеротерапії на відновлення репродуктивного здоров'я жінок. У подальшому поліпшенню протоколів стимуляції яєчників сприяє використання імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини та лазеротерапії.

ВСТУП

Зростання ендокринної безплідності зумовлює актуальність оптимізації стратегії лікування і необхідність розроблення нових підходів у реабілітації, оскільки лікування її утруднено [2, 9]. Останнім часом з'явилися наукові дослідження застосування для стимуляції овуляції лазерного опромінення крові та імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини при різних патологіях, які селективно забезпечують накопичення в ураженому органі або тканині та ефективно відновлюють їх функцію, але при ендокринній безплідності дані методики розроблені недостатньо [1, 4, 5, 7]. З огляду на сказане, ми вибрали цей напрямок у пошуку і розробленні нового підходу до консервативного немедикаментозного лікування ендокринної безплідності жінок. З цією метою розроблено та теоретично обґрунтовано використання імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини і лазерного опромінення крові для нормалізації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і стимуляції овуляції (Деклараційний патент № 53437 А).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено 140 пацієток з безплідністю. Матеріал дослідження включає клініко-лабораторне, гормональне та ехографічне дослідження. Пацієнтки були розподілені на п'ять клінічних груп. 120 жінок мали ендокринну безплідність, яких поділено на 4 групи залежно від засобу лікування. До першої групи з них включено 30 жінок, яких обстежено в циклі індукції овуляції коротким протоколом шляхом імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини (КХТ); до другої групи з них увійшло 30 пацієток в циклі стимуляції овуляції коротким протоколом внутрішньосудинно лазеротерапією (ЛТ) і до третьої – 30 жінок з ендокринною безплідністю, яких обстежено в циклі індукції овуляції також коротким протоколом шляхом поєднання КХТ, після якої через 60 днів проводилася ЛТ. До четвертої групи (порівняння) увійшло 30 пацієток, яким використано короткий протокол стимуляції овуляції клостилбегітом. П'яту групу складала 20 клінічно здорових та фертильних жінок з двофазним овуляторним менструальним циклом (але у них чоловіки були безплідними) і яких використано як контроль. Усі виділені групи були репрезентативні між собою за віком, клініко-лабораторними проявами патології, а також за спеціальними показниками, здобутими у процесі досліджень. Оцінка критеріїв ефективності проводилася за такими даними: бідна відповідь на стимуляцію; поява «бактеріального» викиду ЛГ (лютропіну); поява нефертильного циклу; нормалізація менструального циклу; покращання або нормалізація фолікулогенезу та функції жовтого тіла; нормалізація гормональних взаємовідношень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи за даними гормональних досліджень; поява фертильного циклу.

Отримані результати досліджень опрацьовані методом варіаційної математичної статистики, прийнятим для медико-біологічних досліджень [157] відповідно до сучасних вимог, та здійснено їх обчислення на персональному комп'ютері ІВС РС за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Excel з пакета Microsoft Office 2000 Statgraphics.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі комплексного аналізу результатів дослідження дістало подальшого розвитку вивчення гетерогенності ендокринної безплідності і встановлено, що у жінок з ендокринною безплідністю є сімейні агрегації як порушень менструальної функції, так і репродуктивного здоров'я у кількох поколіннях, оскільки обтяжена спадковість спостерігається частіше у групі досліджуваних, ніж у здорових жінок ($P < 0,001$), а поєднання двох або трьох чинників, на тлі яких відбувався процес статевого визрівання, або ускладнення перинатального періоду створювали умови для виникнення найбільш складних ендокринних порушень. Одержані дані стверджують думку про генетичну детермінованість ендокринних порушень і збігаються з даними, яких, на жаль, обмаль в літературі [3, 9].

Аналіз менструальної функції у пацієток з ендокринною безплідністю свідчить про різний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Про це свідчили як гормональні дослідження, так і ехографічні дослідження пацієток з ендокринною безплідністю, в яких встановлено, що ановуляторні менструальні цикли притаманні більшості жінок ($n = 93$) з ендокринною безплідністю становлять ($77,5 \pm 3,83$) відсотків. Недостатність лютеїнової фази циклу спостерігається у 18 жінок і становить ($15 \pm 3,27$) %. Передчасну лютеїнізацію неовульованого фолікулу виявлено у 8 жінок з ендокринною безплідністю, або у ($7,5 \pm 2,41$) %. Отримані дані узгоджуються з відомими дослідженнями інших авторів [6, 8, 9].

Усі досліджувані мали занижений рівень статевих і тропних гормонів та відсутність передовуляторних піків як гонадотропінів, так і статевих гормонів (табл.1), що свідчить про значні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Пацієнтки з ендокринною безплідністю мали порушення зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, доведеного парним кореляційним аналізом, що також узгоджується з даними наведеними в літературі [9].

Варто привернути увагу до того, що в корекції названих порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи мала позитивний вплив імплантація кріоконсервованої хоріальної тканини, завдяки якій овуляторний менструальний цикл відновлено у 22 жінок першої групи, або ($73,33 \pm 8,21$) відсотків, і статистично достовірно він перевищував такі показники у порівняльній групі в 1,7 раза ($P < 0,05$), де його було відновлено лише у 13 жінок з безплідністю ($43,33 \pm 9,2$)%. Клінічні результати КХТ відповідали наслідкам її впливу на відновлення репродуктивного здоров'я жінок першої групи, оскільки кращим було також відновлення фертильного циклу при застосуванні КХТ в порівнянні з традиційним застосуванням клостилбегіту і статистично достовірно перевищувало такі показники у групі порівняння в 1,8 раза ($P < 0,05$). Так, фертильний цикл при застосуванні КХТ відновлено у 20 осіб з безплідністю, що становило ($66, 67 \pm 8,75$)%, тоді як у порівняльній групі його відновлено лише у 11 жінок, або ($36,67 \pm 8,95$) відсотків. Мала перевагу у лікуванні з порівняльною групою також і лазеротерапія у другій групі пацієток з ендокринною безплідністю. Так, овуляторний менструальний цикл відновлено у 21 особи, або ($70 \pm 8,51$) відсотків, що перевищувало такі показники у порівняльній групі в 1,6 раза ($P < 0,05$). Фертильними цикли були отримані у 17 жінок, що

становило ($63,33 \pm 8,95$) % і статистично достовірно перевищувало показники групи порівняння в 1,7 раза ($P < 0,05$). Це ствердження знайшло підтримку при аналізі гормональних змін на фоні індукції овуляції обома методами, оскільки відбувалося статистично достовірне підвищення порівняно з групою, яка отримувала клостилбегіт естрадіолу, в 1,4 раза, фолітропіну – в 1,3 раза, прогестерону – в 1,1 раза та лютропіну – в 1,8 раза ($P < 0,001$). Відбувалося також відновлення зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи ($P < 0,001$).

Таким чином, запропоновані нові засоби стимуляції овуляції на відміну від стимуляції клостилбегітом є ефективними і можуть бути рекомендованими для застосування в репродуктивній ендокринології. Беручи до уваги їх ефективність, з метою подальшого поліпшення протоколів стимуляції яєчників вивчено поєднану їх дію (табл. 1).

Таблиця 1– Концентрація плазмових гормонів у здорових жінок і пацієнток з ендокринною безплідністю

Параметри гормональних досліджень	Пацієнтки з безплідністю (n=120)		
	основна група (n=90)	група порівняння (n=30)	контрольна група (n = 20)
1	2	3	4
ЛГ, мМО/мл			
Фолікулярна фаза	$4,1 \pm 0,22$ **	$3,8 \pm 0,4$ **	$8,2 \pm 0,64$
Овуляторна фаза	$24,8 \pm 1,86$ **	$21,6 \pm 1,67$ **	$70,5 \pm 2,85$
Лютеїнова фаза	$4,8 \pm 0,76$ **	$3,6 \pm 0,58$ *	$11,25 \pm 1,07$
ФСГ, мМО/мл			
Фолікулярна фаза	$3,4 \pm 0,67$ **	$4,8 \pm 0,55$ **	$9,7 \pm 0,73$
Овуляторна фаза	$12,8 \pm 1,88$ **	$10,5 \pm 1,88$ **	$30,3 \pm 3,85$
Лютеїнова фаза	$4,4 \pm 0,33$ **	$5,8 \pm 0,85$ *	$8,5 \pm 0,74$
Пролактин, мМО/л	$204,45 \pm 23,12$	$287,65 \pm 48,34$	$201,03 \pm 46,82$
Естрадіол, пг/мл			
Фолікулярна фаза	$128,2 \pm 18,9$ **	$245,8 \pm 26,9$ *	$357,00 \pm 25,03$
Овуляторна фаза	$100,9 \pm 12,8$ *	$88,8 \pm 13,6$ *	$146,00 \pm 14,12$
Лютеїнова фаза	$118,6 \pm 8,8$ **	$129,4 \pm 7,8$ **	$219,05 \pm 14,29$
Прогестерон, нмоль/л			
Фолікул. фаза	$2,3 \pm 0,16$ **	$3,01 \pm 0,16$ **	$4,20 \pm 0,24$
Лютеїнова фаза	$29,16 \pm 4,36$ **	$38,76 \pm 6,88$ **	$70,31 \pm 5,58$
Тестостерон, нмоль/л	$2,78 \pm 0,16$ *	$2,89 \pm 0,13$	$3,23 \pm 0,127$
Кортизон, нмоль/л	$249,28 \pm 44,89$ *	$304,67 \pm 58,48$	$368,84 \pm 40,35$
<i>Примітка.</i> Достовірність відмінності від здорових жінок: * – при $P < 0,05$; ** – при $P < 0,001$			

За результатом цих досліджень у третій групі виявлено, що під впливом поєданого застосування імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини з подальшим внутрішньосудинним гелій-неоновим опроміненням крові через 2 місяці відбувалися якісні позитивні зміни овуляторних циклів, у результаті чого поліпшилося відновлення репродуктивного здоров'я вдвічі більше, ніж у клостилбегіт-індукованих

циклах стимуляції яєчників у пацієнок з ендокринною безплідністю. Дані зміни мали нормалізуючий характер, оскільки відбувалося повернення зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи через статистично достовірне ($P < 0,001$) підвищення концентрації статевих та тропних гормонів (табл.2).

Таблиця 2–Порівняння концентрації гормонів після лікування при лікуванні кріоконсервованою хоріальною тканиною, лазеротерапією та кlostилбегітом

Параметри гормональних досліджень	Групи обстежених (n = 110)			
	Група 1, лікована КХТ (n=30)	Група 2, лікована лазеротера- пією (n=30)	Група 4, лікована кlostил - бегітом (n=30)	Група 5 контрольна (n=20)
1	2	3	4	5
ЛГ, мМО/мл (лютеїн. фаза до лікування)	3,8 ± 0,76 ** (5)	4,1 ± 0,12 **(5)	3,6 ± 0,58 **(5)	11,25±1,07
ЛГ, мМО/мл (лютеїн. фаза після лікування)	10,34 ± 1,08	10,1 ± 0,44	5,7 ± 0,3 **(1,2,5)	
ФСГ, мМО/мл (фолікул.фаза до лікування)	2,8 ± 0,67 **(5)	3,4 ± 0,67 **(5)	4,8 ± 0,55 **(5)	9,7 ± 0,73
ФСГ, мМО/мл (лютеїн. фаза після лікування)	8,7 ± 0,61	8,1 ± 0,31	6,5 ± 1,5 *(1,2) **(5)	
Пролактин	209,64±23,12	204,45 ± ± 23,12	287,65±48.34	201,03±46,82
Естрадіол, пг/мл (фолікул. фаза до лікування)	132,4±18,6 **(5)	128,2 ± 18,9 **(5)	205,8±26,9 **(5)	357,00± 25,03
Естрадіол, пг/мл (фолікул.фаза після лікування)	368,24± 26,44	344,24 ± 14,81	268,66± 22,12 *(1,2,5)	
Прогестерон, нмоль/л (лютеїн. фаза до лікування)	35,08± 3,38 ** (5)	29,16 ± 4,36 **(5)	30,76± 6,88 **(5)	70,31± 5,58
Прогестерон, нмоль/л (лют. фаза після лікування)	66,12± 6,78	66,12 ± 6,78	34,22±6,4 *(1,2) ** (5)	
<i>Примітка.</i> Достовірність відмінності: * – при $P < 0,05$; ** – при $P < 0,001$				

Таким чином, поєднане застосування імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини з подальшим внутрішньосудинним гелій-неоновим опроміненням крові через 2 місяці підвищує вдвічі ефективність лікування ендокринної безплідності у жінок порівняно з кlostилбегіт-індукованими циклами стимуляції яєчників. Поєднане використання імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини з лазеротерапією у жінок з ендокринною безплідністю сприяє підвищенню ендогенного лю, – фолітропіну, естрадіолу та прогестерону порівняно з ізольованим використанням кlostилбегіту та відновлює зворотний зв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи ($P < 0,001$).

ВИСНОВКИ

1 Використання для «чистої» індукції овуляції кріоконсервованої хоріальної тканини порівняно з традиційною кlostилбегіт-індукованою стимуляцією яєчників має значно кращий позитивний регулювальний вплив на оваріально-менструальний цикл та в 1,8 раза більше відновлює фертильність жінок.

2 Застосування лазеротерапії сприяє стимуляції функції яєчників, появі фертильних менструальних циклів і відновленню гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових відношень та зворотного зв'язку.

3 Репродуктивне здоров'я у комплексних стимульованих циклах шляхом імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини з подальшим опроміненням крові гелій-неоновим лазером відновлювалося в 2 рази більше, ніж у кlostилбегіт-індукованих циклах ($P < 0,05$).

4 Поєднане використання імплантації кріоконсервованої хоріальної тканини з лазеротерапією у жінок з ендокринною безплідністю сприяє підвищенню ендогенного лю, – фолітропіну, естрадіолу та прогестерону порівняно з ізольованим використанням кlostилбегіту і відновлює зворотний зв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи ($P < 0,001$).

SUMMARY

NONMEDICAMENTOUS THERAPY OF ENDOCRINE INFERTILE

M.V. Myronenko

The purpose of this study was to assess effects of implantation kriokonservate embryonic stem cells and lazerotherapy on the therapia reproductive health of women. The development the use of implantation of kriokonservate embryonic stem cells and lazerotherapy has helped to improve ovarian stimulation protocols by optimizing their efficacy and making them easier to administer.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.И., Суббота Н.П. Аспекты создания новых криобиологических технологий и перспективы их реализации в Украине // Журн.национальной академии наук. – 2000. – № 4. – С. 25 – 28.
2. Бесплодие в супружестве / Под ред. И. Ф. Юнды. – Киев : Здоров'я, 1990. – 463 с.
3. Кривич И.П. Характеристика клинического полиморфизма генетической гетерогенности гиперандрогении у девочек-подростков (Клинико-морфологическое исследование): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Харьков, 1990. – 41 с.
4. Кушниренко Н.В. Застосування тканинної терапії у лікуванні імуноконфліктної вагітності: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харків, 1997. – 19 с.
5. Питько В.А. Новые подходы в лечении женщин с подострыми воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис... д-ра. мед.наук.- Харьков, 2001. – 26 с.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография. – М.: Медицина, 1994. – 306 с.
7. Суббота Н.П., Питько В.А., Грищенко В.И. Біохімічні та імунологічні механізми дії трансплантованих фетальних препаратів //Трансплантологія. – 2000. –Т.1, № 1. – С. 290 – 292.
8. Шевчик О.Е., Кокотова Т.Ф. Ехографічні критерії порушень оваріального циклу // Укр. медичний часопис. – 2005. – № 5. – С. 125 – 128.

9. Curry R.A, Tempkin B.B. Ultrasonography: an introduction to normal structure and functional anatomy // W.B.Sanders Company Ltd. – 1995. – P. 130 – 133.
10. Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Pecreting Structures Similar to Pancreatic Islets /N. Lumelsky, O. Blondel, P. Laeng et al. //Science. – 2001. – Vol. 292. – P. 1389 – 1394.
11. Ginther Q. J. Ultrasonic imaging of equine ovarian follicles and corpore lutea // Vet Clin. North Amer.(Equina Pract). – 1988. – No 4(2). – P. 197 – 213.
12. Filicori M., Flamigni C. (eds) The ovary regulation. Dysfunction and Treatment. – 1996. – 406 p.
13. Reproductive endocrinology and infertility in the light of 20 years of IVF Experience / D. de Ziegler, N. Vulliemoz, A. Feki et al. // Rev. Med. Suisse. – 2006. – Vol.12 , № 2 (53). – P.438-442.
14. Shea K.S. Directid differentiation of embryonic stem cells: Genetic and epigenetic methods //Wound Repair and Regeneration. – 2001. – Vol. 9, № 6. – P. 443.

Миرونенко М.В., завідувач гінекологічного відділення, Харківський центр материнства та дитинства «Марія», м. Харків.

Надійшла до редакції 20 лютого 2008 р.