

Эндометриальная дисфункция

как фактор субфертильности у больных синдромом поликистозных яичников

Известно, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является ведущим фактором эндокринного бесплодия у женщин (Hanson et al, 2017), но овуляторная дисфункция представляет собой далеко не единственную причину субфертильности у таких больных.



**Ирина
Всеволодовна
КУЗНЕЦОВА**

Д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед»

Метаболические и эндокринные альтерации, сопровождающие СПКЯ (Rojas J. et al., 2014), влекут за собой долговременные риски для здоровья в целом (Anagnostis P. et al., 2018) и одновременно связаны с ухудшением условий для зачатия, осложнениями беременности и неблагоприятными перинатальными исходами (Yu H.F. et al., 2016). Ключевые звенья этих альтераций — инсулинорезистентность, гиперандрогенизм и хроническое воспаление (Shogakae S. et al., 2018), которые создают основу для микроциркуляторных нарушений, опосредуемых дисфункцией эндотелия, и определяют как риск кардиометаболических осложнений, так и текущий неблагоприятный репродуктивный прогноз.

Метаболические расстройства, сопровождающие СПКЯ, негативно действуют на эндометрий, приводя к неудачам имплантации и доклиническим потерям беременности (Pathare A.D.S. et al., 2022). Более того, у больных СПКЯ повышен риск невынашивания и поздних гестационных осложнений (Palomba S. et al., 2015; Yu H.F. et al., 2016). Частота самопроизвольного выкидыша в I триместре при СПКЯ достигает 30–50%, привычного выкидыша (ПВ) — 30–82%, гипертензивные осложнения во время беременности у больных СПКЯ развиваются в 3–4 раза чаще, гестационный сахарный диабет — в 3 раза чаще, преждевременные роды — в 2 раза чаще, чем у женщин, не страдающих данной эндокринопатией. Очевидно, что осложнения беременности, как и неудачи программ вспомогательных репродуктивных технологий, обусловлены не расстройствами овуляции, а несостоятельностью имплантации.

ЭНДОМЕТРИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Эндометрий имеет очень короткий период максимальной чувствительности к внедрению плодного яйца, называемой рецептивностью (Lessey B.A., Young S.L., 2019), который стартует примерно через 7–9 дней после овуляции и продолжается 30–36 часов. Этот период определяется как окно имплантации (Paulson R.J., 2019). Несмотря на большое число иммуноцитогистических и молекулярно-генетических маркеров рецептивности эндо-

метрии (Ruiz-Alonso M. et al., 2021), их использование за пределами репродуктологии ограничено. В рутинной клинической практике наиболее доступными и достаточно информативными считаются признаки морфофункционального состояния эндометрия и параметры маточного кровотока, оцениваемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и выполнении доплерометрии (Liu H. et al., 2020). В соответствии с изменениями гормональной секреции в пределах нормального менструального цикла эндометрий претерпевает трансформацию, визуализируемую по УЗИ. В пролиферативной фазе происходит постепенное утолщение эндометрия, и срединное эхо (М-эхо) приобретает трехслойную структуру. В поздней пролиферативной фазе на фоне дальнейшего утолщения эндометрий становится равномерно эхогенным, и центральная линия соприкосновения его границ теряет четкость. В секреторной фазе эндометрий, наполненный гликогеном и другими питательными веществами, демонстрирует при УЗИ однородную гиперэхогенность без визуализируемой центральной линии. Вероятность успешной имплантации можно предсказать по структуре эндометрия в первой фазе менструального цикла: трехслойный эндометрий дает наибольшие шансы, а наличие гиперэхогенного «секреторного» эндометрия в фолликулярной фазе предсказывает неудачу имплантации.

Эндометриальная дисфункция при СПКЯ состоит в изменении экспрессии рецепторов гормонов, дисрегуляции локального обмена углеводов, хроническом воспалении, аномальной васкуляризации, дисфункции сосудистого эндотелия, молекулярно-генетических нарушениях (Palomba S. et al., 2021) и связана с редукцией рецептивности, что подтверждается снижением экспрессии таких критических для имплантации маркеров, как лейкоцитингибирующий фактор, муцин-1 и колониестимулирующий фактор 1 (Liu S. et al., 2022).

Функционально-структурные нарушения эндометрия поддерживает дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (Liao B. et al., 2021). Гиперандрогения, характерная для СПКЯ, подавляет ангиогенез в матке, приводя к редукции роста сосудов, снижению кровотока и гипоксическим изменениям эндометрия, провоцирующим воспаление и эндотелиоз (Gopalakrishnan K. et al., 2016). Инсулинорезистентность и дислипидемия, особенно при центральном ожирении (Mu L. et al., 2018), независимо нарушают рост и рецептивность эндометрия, в том числе посредством снижения концентрации

гликоделина и аномалий синтеза/транслокации GLUT4 (Oróstica L. et al., 2016), а также провоцированием дисфункции эндотелия ввиду повышения ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), увеличивающего тромбогенность сосудистой стенки (Rudnicka E. et al., 2021). У больных СПКЯ с ожирением отмечалось уменьшение содержания в эндометрии адипонектина — инсулиносенситайзера, регулятора функций эндотелия и раннего эмбриогенеза (Palomba S. et al., 2021). Редукция короткоцепочечных жирных кислот, интегрированных в физиологические барьеры и межклеточную коммуникацию, при СПКЯ также приводит к нарушению функций эндотелия (Dalile B. et al., 2019).

Для успешного диалога между эмбрионом и эндометрием необходим баланс воспалительных реакций. СПКЯ ассоциирован с низкоуровневым воспалением (Hu C. et al., 2020) эндокринно-метаболического происхождения, в контексте которого инсулинорезистентность становится причиной повышения локального воспалительного статуса, а гипертриглицеридемия провоцирует рост уровней фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 6 (IL-6) и адипонектина (Karsten M.D.A. et al., 2019). Аномальная экспрессия рецепторов стероидных гормонов нарушает децелуляризацию стромальных фибробластов (Vannuccini S. et al., 2016), способствуя персистенции воспаления после завершения инвазии трофобласта. В условиях гиперандрогении и дефицита прогестерона меняется активность НК-клеток и снижаются уровни цитокинов, обеспечивающих материнскую толерантность (Shi L. et al., 2016), в итоге профиль эндометрия больных СПКЯ представляет аномальный паттерн Т-клеточного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и ферментов (Liu S. et al., 2021). Приведенные находки роднят СПКЯ-ассоциированную дисфункцию эндометрия с хроническим эндометритом, которому свойственны нарушения рецепторного статуса и дисциркуляторные расстройства, обусловленные эндотелиопатией (Трунченко Н.В. с соавт., 2017), а также с эндокринной, иммунной и метаболической дисфункцией, наблюдаемой у больных с ПВ (Давыдов А.И. с соавт., 2018).

Провоспалительный статус эндометрия снижает фертильность, повышая риск репродуктивных потерь и гестационных осложнений, реализуя их через дисфункцию локального иммунитета и эндотелиоз (Tersigni C. et al., 2020). Интенсивность эндовазкулярной инвазии трофобласта при СПКЯ

редуцирована, а плацента характеризуется повреждениями и отсутствием физиологических изменений спиральных сосудов, аномальным созреванием, воспалительными изменениями ворсин и межворсинчатого пространства. Маркеры субфертильности и осложнений гестации во многом совпадают, среди них есть свидетели дисфункции эндотелия: асимметричный диметиларгинин, С-реактивный белок, гомоцистеин, PAI-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1, IL-6, IL-18 и др. (Vannuccini S. et al., 2016). Часть перечисленных молекул вызывают повреждение эндотелия, другие являются продуктами поврежденного эндотелия, некоторые представляют оба пути патогенеза эндотелиальной дисфункции.

Вазоконстрикторный фактор эндотелин-1 у беременных с ПВ повышен по сравнению с физиологической беременностью, во время как уровень оксида азота (NO) существенно редуцирован (Dubyk L.V. et al., 2020). При СПКЯ гиперинсулинемия повышает экспрессию эндотелин-конвертирующего фермента 1 и рецептора эндотелина А в трофобласте, задействовав тот же патогенетический механизм дисциркуляторных расстройств. Кроме того, активированные различными повреждающими агентами эндотелиоциты продуцируют фактор Виллебранда и тромбомодулин. Нарушение целостности гликокаликса приводит к снижению синтеза NO, росту воспалительных реакций, адгезии тромбоцитов, дисрегуляции транспорта липидов и градиента осмотического давления (Gandley R.E. et al., 2016). Таким образом, через эндотелиальную дисфункцию и сосудистые нарушения происходит реализация ранних гестационных потерь.

Угроза прерывания беременности может быть преодолена, однако напряженное состояние сосудистого гемостаза сохраняется и в любой момент рискует нарушиться под действием дополнительных факторов. К концу II триместра беременности увеличивается физиологическая нагрузка на сосуды, но эндотелий, истощенный событиями, сопровождающими СПКЯ, не всегда способен ее выдержать. Во второй половине беременности дисфункция эндотелия становится ключевым фактором развития преэклампсии (Possomato-Vieira J.S. et al., 2016), которая сопровождается генерализованным эндотелиозом при снижении продукции вазодилататоров и повышении экспрессии вазоконстрикторов. Фундамент этого грозного осложнения беременности закладывается на этапе ранней имплантации

и включает аномальную экспрессию интегринов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ, снижение материнской толерантности, апоптоз клеток трофобласта, неадекватное ремоделирование спиральных артерий, редукцию артериальной перфузии в матке и плацентарную ишемию/гипоксию.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ СОСУДОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Преодоление неудач имплантации, обусловленных нарушениями рецептивности эндометрия, остается неразрешенной проблемой. При системной патологии, подобной СПКЯ, стратегические методы терапии должны носить системный характер (Tal R. et al., 2015), и коррекция эндотелиальной дисфункции предоставляет один из вариантов использования гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарины и гепариноиды, наряду с антикоагулянтной и антифибринолитической активностью обладающие способностями регулировать сосудистый тонус, предотвращать апоптоз, индуцированный гипоксией, снижать уровни воспаления и окислительного стресса (Masola V. et al., 2014).

Особого внимания заслуживает сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) — гепариноид с ангиопротективным, противовоспалительным и антитромботическим действием, используемый при хронических заболеваниях сосудов (Carroll B.J. et al., 2019). Меньшее по сравнению

с гепаринами влияние на внутрисосудистое свертывание обеспечивает сулодексиду отсутствие риска кровотечений и тромбоцитопатии при использовании пероральной лекарственной формы, которая ввиду своей безопасности может применяться амбулаторно, без контроля параметров гемостаза (Рабаданова А.К. с соавт., 2017). Эффекты сулодексида ценны в подготовке к беременности эндометрия, пребывающего в состоянии хронического воспаления. Подавление активации и адгезии лейкоцитов, связывание белков острой фазы и комплексного воспаления, снижение высвобождения провоспалительных цитокинов и факторов роста, блокирование воспалительных путей (Masola V. et al., 2014; Mannello F. et al., 2014) — неполный перечень «дополнительных» свойств сулодексида, позволяющих расширить показания к применению препарата за пределы очевидных нарушений коагуляции.

В контексте СПКЯ принципиально важно действие сулодексида по предотвращению индуцируемого инсулинорезистентностью апоптоза эндотелиоцитов (De Felice F. et al., 2019). Реализация цитопротективного эффекта осуществлялась тремя механизмами: 1) снижение уровней свободных радикалов; 2) уменьшение неосинтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов; 3) редукция повреждений ДНК. На моделях ишемического повреждения и в клинических исследованиях (Bontor K. et al., 2022; Ligi D. et al., 2016)

также была продемонстрирована способность молекулы репрессировать апоптоз, уменьшать окислительный стресс, снижать уровень воспаления и улучшать регенерацию тканей.

Позитивный эффект сулодексида в отношении роста эндометрия был продемонстрирован среди женщин, получавших циклическую гормональную терапию (Масленников А.В. с соавт., 2020): у пациенток группы комбинированного лечения величина М-эхо ≥ 7 мм наблюдалась в 72% наблюдений по сравнению с 34% среди больных, получавших только гормоны. Нормальная толщина эндометрия не гарантирует его рецептивности, о которой можно судить по двум дополнительным критериям: трехслойной структуре в пролиферативной фазе и показателям гемодинамики. В исследовании среди пациенток с ПВ (Яцук А.Г. с соавт., 2019) было показано улучшение кровообращения в бассейне маточной артерии.

Полученные результаты релевантны для эндометриальной недостаточности любого происхождения, в том числе для дисфункции эндометрия, ассоциированной с СПКЯ. По данным РККИ (Лапина И.А. с соавт., 2022), применение сулодексида 250 ЛЕ 2 р/сут сроком до 3 мес на этапе прегравидарной подготовки больных СПКЯ улучшает исходы терапии по наступлению беременности (45 против 32,5% в группе контроля) и неосложненному течению

I триместра (42,5 против 30%). Наибольшими различиями характеризовались исходы у женщин с ожирением: получавшие сулодексид не имели осложнений в I триместре беременности в 63% наблюдений (по сравнению с 39% контрольной группы) и родили в срок в 56,2% случаев (против 30,4% контроля).

По факту наступления беременности сулодексид следует отменить, поскольку его влияние на эмбриогенез неизвестно. Применение препарата во II и III триместрах не только безопасно для плода, но и создает дополнительные возможности профилактики преэклампсии и других осложнений беременности, риск которых увеличивается при СПКЯ (Мозговая Е.В. с соавт., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субфертильность у женщин с СПКЯ обусловлена многими факторами, среди которых морфофункциональные нарушения эндометрия остаются недооцененными. Оптимизация лечебных мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции, предполагает системный подход, включающий прегравидарную подготовку эндометрия. Гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) из группы гликозаминогликанов может включаться в терапию эндометриальной недостаточности у больных СПКЯ как средство коррекции дисфункции эндотелия.

Список литературы находится в редакции



ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

- Восстановление функциональной целостности эндотелия¹
- При включении Вессел® Дуэ Ф в схему прегравидарной подготовки отмечалось:
- Нормализация индекса кровоснабжения матки у 98% пациенток²
- Достижение толщины эндометрия более 7 мм у 71% пациенток³

Показания к применению⁴

- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также в след за низкомолекулярными гепаринами)
- ангиопатии с повышенным риском тромбообразования

Противопоказания⁴

- гиперчувствительность
- геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови
- беременность (I триместр)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания⁴

При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных.



ALFASIGMA

ООО «Альфасигма Рус»,
РФ, 115054, Москва, вн.тер.г. муниципальный округ
Заносворечье, пл. Павелецкая д. 2, стр. 2, этаж 10,
+7 (495) 150 01 23, www.alfasigma.ru

АС-Р/С-0,00-35 (08-2022)