

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7

Глава 1. Тонкий эндометрий как морфологический феномен при циклической трансформации слизистой оболочки матки и его влияние на эффективность экстракорпорального оплодотворения

15

1.1. Гистоморфологическая и эхографическая характеристика циклических изменений в эндометрии в норме	15
1.2. Тонкий эндометрий: определение понятия и диагностика	27
1.3. Тонкий эндометрий: частота встречаемости в программах экстракорпорального оплодотворения и его влияние на их эффективность	35
1.4. Причины формирования тонкого эндометрия и его идиопатическая форма	42
1.5. Вероятные механизмы снижения рецептивности тонкого эндометрия, обуславливающие ухудшение репродуктивных исходов	47

Глава 2. Подходы к восстановлению рецептивных свойств эндометрия при отставании его развития

62

2.1. Подготовка к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с установленными причинами гипоплазии эндометрия (со вторичной формой феномена тонкого эндометрия)	63
2.1.1. Хронический эндометрит	65
2.1.2. Внутриматочные синехии	80
2.1.3. Пороки развития матки	93

2.1.4. Эндокринные и метаболические факторы развития вторичной формы феномена тонкого эндометрия	99
2.2. Подготовка к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с неустановленными причинами гипоплазии эндометрия (с идиопатической формой феномена тонкого эндометрия).....	107
2.2.1. Заместительная гормональная терапия	108
2.2.2. Комбинированная фармакотерапия для восстановления микроциркуляции и тканевого гомеостаза	109
2.2.3. Физиотерапия	111
2.2.4. Технология эндометриального скретчинга	120
2.2.5. Терапия стволовыми клетками	121
2.3. Методы лечения тонкого эндометрия, применяемые в самих лечебных циклах экстракорпорального оплодотворения.....	125
2.3.1. Использование эстрогенов	126
2.3.2. Использование тамоксифена	130
2.3.3. Использование силденафила	132
2.3.4. Использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лютеиновой фазе цикла	133
2.3.5. Использование хорионического гонадотропина человека	134
2.3.6. Использование гормона роста	135
2.3.7. Использование рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста	136
2.3.8. Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами	138
2.3.9. Использование физических методов	140
2.3.10. Использование скретчинга	143
2.3.11. Итоговая аналитическая оценка эффективности средств восстановления рецептивности тонкого эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий, представленная	

Канадским обществом фертильности и андрологии в 2019 г.	145
-----------------------------------------------------------------	-----

**Глава 3. Рекомендации по лечению пациенток
с тонким эндометрием,
основанные на собственном опыте. 149**

3.1. Общий алгоритм ведения инфертильных пациенток с тонким эндометрием при преодолении бесплодия	149
3.2. Лечение бесплодия у пациенток с идиопатической формой гипоплазии эндометрия	153
3.2.1. Техника выполнения процедуры эндометриального скретчинга	153
3.2.2. Сроки выполнения процедуры эндометриального скретчинга	156
3.2.3. Комбинирование эндометриального скретчинга с интерференцтерапией	162
Заключение	166
Список литературы	167

Тонкий эндометрий как морфологический феномен при циклической трансформации слизистой оболочки матки и его влияние на эффективность экстракорпорального оплодотворения

1.1. Гистоморфологическая и эхографическая характеристика циклических изменений в эндометрии в норме

У здоровых женщин репродуктивного возраста внутренняя оболочка матки регулярно претерпевает циклические изменения, затрагивающие ее толщину и структуру, целью которых является обеспечение возможности для успешной имплантации бластоцисты в эндометрий после оплодотворения яйцеклетки.

Гистоморфологически в эндометрии выделяют:

- базальный слой, не отторгаемый во время менструации и обеспечивающий восстановление структур, подвергаемых десквамации;
- поверхностный слой, состоящий из компактных эпителиальных клеток;
- промежуточный (спонгиозный) слой.

Последние два слоя составляют функциональный слой эндометрия, претерпевающий циклические изменения в течение менструального цикла (МЦ) и отторгающийся в период менструации.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) эндометрия принято оценивать его толщину, структуру и соответствие фазе МЦ. Качественную оценку состояния эндометрия и точное измерение его толщины осуществляют с помощью трансвагинальной эхографии (трансвагинального УЗИ), которая позволяет четко видеть границу между слизистой оболочкой и миометрием. Важно отметить, что у здоровых женщин репродуктивного возраста при трансвагинальном УЗИ предоставляется возможность визуализировать базальный и функциональный слои слизистой оболочки матки в перивульторный период МЦ, что невозможно осуществить в постменопаузе.

При выполнении эхолокации за толщину эндометрия принимают максимальное значение переднезаднего размера М-эха (срединное маточное эхо). Здесь следует пояснить, что М-эхо представляет собой изображение сразу двух слоев (листьев) эндометрия, относящихся к противоположно расположенным стенкам матки в плоскости сканирования и линию смыкания между этими слоями, то есть числовые значения М-эха, регистрируемые при оценке толщины эндометрия, на самом деле характеризуют удвоенный слой эндометрия, относимый к передней и задней стенкам матки.

Определение толщины М-эха следует выполнять при продольном сканировании матки с одно-

временной визуализацией цервикального канала. Измерение осуществляют по наружным контурам М-эха — от границы слизистой оболочки с мышечным слоем одной стенки до аналогичной границы противоположной стенки. Вычисляют расстояние между выделенными точками в направлении, перпендикулярном продольной оси матки в сагиттальной плоскости (переднезадний размер М-эха). При этом в измерение не включают ободок сниженной эхогенности (гало), который обычно появляется по периферии М-эха с середины пролиферативной фазы и сохраняется до конца МЦ. Заслуживает внимания тот факт, что линия смыкания между передним и задним листками эндометрия, придающая эндометрию характерную трехлинейную структуру, обычно визуализируется во второй половине пролиферативной и в начале секреторной фаз МЦ. В этот период, кроме переднезаднего размера М-эха, предоставляется возможность определения толщины переднего и заднего листков эндометрия по отдельности, что позволяет выявлять их асимметрию, которая может быть результатом локальной гиперплазии слизистой слоя.

По характеру изменений в эндометрии в течение МЦ выделяют фазу пролиферации, фазу секреции и фазу кровотечения (менструации) (рис. 1.1). Визуализируемые при эхолокации циклические изменения в эндометрии, затрагивающие его толщину и структуру, достаточно объективно отражают гистоморфологические изменения слизистой оболочки матки в разных фазах МЦ (Медведев В.М. и др., 2010).

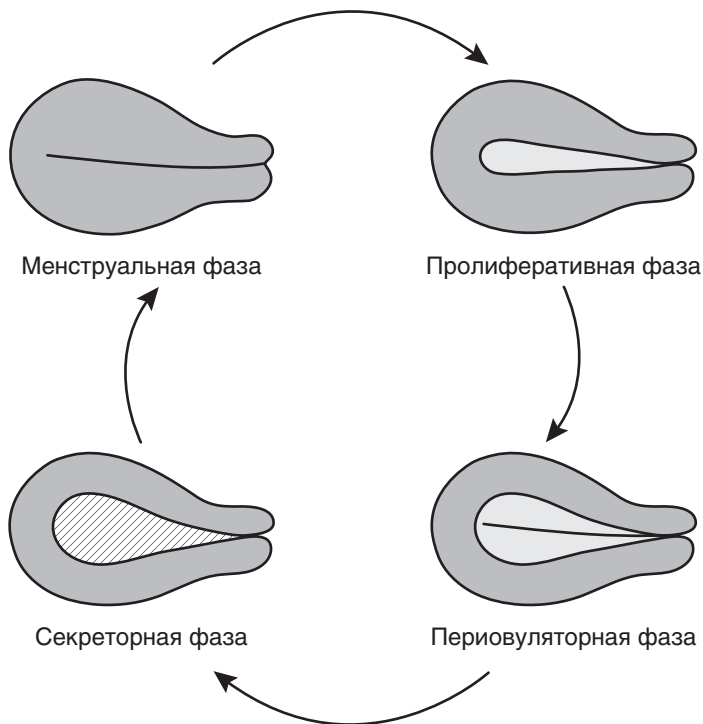


Рис. 1.1. Схема изменения эхоструктуры эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла (Медведев В.М. и др., 2010)

Сведения о толщине эндометрия (по результатам измерения М-эха) в разные дни так называемого идеального менструального цикла (длящегося 28 дней, с овуляцией на 14-й день) у здоровых женщин репродуктивного возраста приведены в табл. 1.1. Как можно видеть из представленных в ней данных, толщина М-эха (то есть эндометрия) претерпевает существенные изменения на протяжении МЦ и составляет наибольшие численные

значения в середине секреторной фазы. В указанный период максимальное значение толщины М-эха может достигать 15 мм. Превышение этой величины на 1–3 мм без видимых изменений структуры эндометрия не должно рассматриваться как явный признак патологии, но является обоснованием для динамического наблюдения в следующем цикле для исключения гиперплазии эндометрия (Труфанов Г.Е. и др., 2009).

Фаза кровотечения (менструация), с которой начинается МЦ, включает стадии отторжения (десквамации) и восстановления (регенерации) функционального слоя эндометрия. К концу первых суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а полная его десквамация обычно заканчивается на 3-й день цикла. Регенерация эндометрия начинается сразу же после отторжения некротизированного функционального слоя. Основой для регенерации являются эпителиальные клетки стромы базального слоя. В физиологических условиях уже на 4-й день МЦ вся раневая поверхность слизистой оболочки оказывается эпителизированной.

При эхолокации в *стадию отторжения* на 1-й и 2-й день МЦ контуры эндометрия выглядят размытыми, а его структура представляется неоднородной. Одновременно в полости матки, ближе к внутреннему зеву, между листками слизистой оболочки определяется жидкостное содержимое, то есть менструальная кровь. К концу фазы десквамации функциональный слой эндометрия окончательно отторгается, а в полости матки продолжают обнаруживаться небольшие количества крови

(в виде анэхогенного содержимого) со сгустками, проявляющимися в виде единичных эхогенных включений. Более точная эхографическая информация о состоянии эндометрия может быть получена после окончания менструального кровотечения.

Таблица 1.1. Динамика толщины эндометрия в нормальном менструальном цикле (при 28-дневной продолжительности цикла и овуляции на его 14-й день)

Фазы цикла	Изменения в эндометрии	Стадия	День цикла	Толщина эндометрия (М-эха)	
				среднее значение (м)	колебания (min-max)
I (фолликулярная фаза)	Фаза кровотечения	Отторжения	1–2	–	–
		Регенерации	3–4	2 мм	1–3 мм
	Фаза пролиферации	Ранняя	5–7	5 мм	4–6 мм
		Средняя	8–10	8 мм	5–10 мм
		Поздняя	11–14	11 мм	8–14 мм
II (лютеиновая фаза)	Фаза секреции	Ранняя	15–18	12 мм	10–16 мм
		Средняя	19–23	15 мм	10–18 мм
		Поздняя	24–28	12 мм	10–15 мм

В стадию регенерации эндометрий представлен полоской однородной эхоструктуры сниженной эхогенности толщиной всего 1–3 мм (в среднем 2 мм).

Фаза пролиферации начинается после менструации и длится до 14–16-го дня МЦ. В этот период характерна повышенная митотическая активность

клеток базального слоя, в результате чего образуется новый поверхностный рыхлый слой с вытянутыми трубчатыми железами, выстланными цилиндрическим эпителием. Происходящие изменения в структуре эндометрия обеспечивают его готовность к имплантации эмбриона. Эхографически в фазе пролиферации можно выделить три периода/стадии.

- *Раннюю стадию фазы пролиферации* (5–7-й день МЦ): эпителий матки гипоэхогенен (снижена плотность) и имеет однородную структуру. В центре М-эха уже в этот период может определяться гиперэхогенная тонкая линия, представляющая границу соприкосновения переднего и заднего листков слизистой оболочки, толщина М-эха составляет от 4 до 6 мм (в среднем 5 мм).
- *Средний период фазы пролиферации* (8–10-й день менструального цикла): отмечается дальнейшее утолщение М-эха, в среднем до 8 мм (колебания — 5–10 мм). Эхоструктура, по сравнению с предыдущим периодом, практически не изменяется.
- *Позднюю стадию фазы пролиферации* (11–14-й день МЦ): в это время толщина М-эха может достигать в среднем 11 мм (колебания — 8–14 мм), эхогенность эндометрия начинает незначительно повышаться (до относительно умеренных значений).

В целом в период с 7-го по 14-й день МЦ структура эндометрия однородна и имеет более высокую эхогенность по сравнению с тканью миометрия. Зона соприкосновения слоев передней и задней стенок матки в большинстве случаев отличает-

ся более выраженной эхогенностью по сравнению с остальной тканью эндометрия. Заслуживает внимания тот факт, что наличие тонкой гиперэхогенной полоски в этой зоне может быть отражением поверхностного воспалительного процесса, который является фактором, снижающим рецептивный потенциал эндометрия, и требует более тщательного обследования женщины. В случаях выявления зоны повышенной эхогенности между миометрием и эндометрием можно думать о более глубоком воспалительном процессе, сопровождающемся вовлечением базального слоя эндометрия. У таких больных вероятность благоприятной имплантации эмбрионов в значительной мере снижена.

Завершение пролиферативной фазы МЦ совпадает с овуляцией, после чего начинается секреторная фаза цикла. На практике часто используют термин *«периовуляторный эндометрий»*, который описывает состояние слизистой оболочки матки в конце пролиферативной и начале секреторных фаз. Толщина слизистой оболочки в этот переходный период колеблется от 8 до 12 мм, отмечается неравномерное повышение эхогенности эндометрия, начинающееся с базальной зоны. М-эхо сохраняет трехлинейность — зона соприкосновения эндометрия передней и задней стенок имеет более высокую эхогенность и прослеживается на всем протяжении. Недостаточная толщина эндометрия или наличие в нем неоднородных включений вплоть до участков фиброза, а также недостаточные размеры полости матки являются неблагоприятными факторами, ведущими к нарушению процесса имплантации.

Фаза секреции, которая начинается с момента овуляции и длится до начала менструации, связана с активным функционированием желтого тела. В течение этой фазы по очередности изменений гистоморфологической и эхографической картины также выделяются три периода/стадии.

Ранняя стадия фазы секреции (15–18-й день МЦ): появляются первые признаки секреторных превращений. Гистологически просвет желез несколько расширяется, а сами железы становятся более извитыми, и в них появляются крупные субнуклеарные вакуоли, содержащие гликоген, которые оттесняют ядро к центру клетки. Эпителий желез начинает вырабатывать секрет, содержащий кислые гликозаминогликаны, гликопротеиды, гликоген. В поверхностных слоях эндометрия иногда могут наблюдаться очаговые кровоизлияния, произошедшие во время овуляции.

Эхографическим отражением описанных гистоморфологических изменений в эндометрии становится постепенное повышение эхогенности эндометрия, причем это происходит от периферии к центру, в результате гипоэхогенный центральный фрагмент эндометрия принимает каплевидный вид (широкая часть в области дна матки, сужаясь по направлению к шейке). В эту фазу гиперэхогенная линия в центре визуализируется уже нечетко. Толщина эндометрия в рассматриваемый период составляет в среднем 12 мм (колебания — 10–16 мм).

Средний период фазы секреции (19–23-й день МЦ): гистологически в функциональном слое эндометрия отчетливо начинают выделяться два слоя. Глубокий (губчатый, спонгиозный) слой, гранича-

щий с базальным, содержит большое количество извитых желез и небольшое количество стромы. Поверхностный (компактный) слой, составляющий $1/4$ – $1/5$ толщины функционального слоя, наоборот, содержит больше клеток соединительной ткани и меньше желез. Наивысшая активность секреции отмечается на 20–21-й день. К этому же времени в эндометрии обнаруживается и максимальное количество протеолитических ферментов, а в строме эндометрия возникают децидуальные превращения (клетки компактного слоя укрупняются, приобретая округлую или полигональную форму, в их цитоплазме накапливается гликоген). Отмечается резкая васкуляризация стромы — расширение вен и извитость спиральных артерий, которые образуют «клубки», обнаруживаемые во всем функциональном слое. Именно такие изменения в эндометрии, отмечаемые на 20–22-й день цикла (6–8-й день после овуляции) 28-дневного менструального цикла, обеспечивают наилучшие условия для имплантации бластоцисты.

Эхографически в описываемый период эндометрий приобретает однородную структуру, наиболее повышенную эхогенность и максимальную толщину. Возрастание эхогенности эндометрия связано с увеличением слизи и гликогена, а также с отражением ультразвуковых волн, вызванных спиралеобразной формой желез и отечной стромой. В некоторых случаях в эндометрии появляются мелкие гипо- и анэхогенные включения, представляющие собой расширенные (за счет секрета) выводные протоки желез. Гиперэхогенная линия в центре визуализируется плохо.