

УДК: 618.14-002-07:618.177

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ МАТОЧНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИИ

**Саиджонова Ситора Хуснитдин кизи**

*Ташкентский Государственный Медицинский Университет.*

*Ташкент, Узбекистан.*

*Студент магистратуры 2-года кафедры*

*«Акушерства и гинекологии, детской гинекологии»*

*Тел: +998900859232 <https://orcid.org/0009-0002-5044-2790>,*

*E-mail: sitorasaidjonova9232@gmail.com*

**Юлдашева Сурайё Зариповна**

*Доктор мед наук, доцент.*

*Ташкентский Государственный Медицинский Университет,*

*Ташкент, Узбекистан.*

*Тел: +998977211717 [orcid.org/0000-0001-7082-1603](https://orcid.org/0000-0001-7082-1603),*

*E-mail: maxfira@mail.ru*

**Актуальность темы.** Маточный фактор лидирует в структуре непреодоленных причин бесплодия. Отсутствие полноценной имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества составляет до 70% причин неудач в программах ВРТ (Edwards RG, 2006; Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., 2013). Актуальной проблемой является отсутствие единых клинических протоколов лечения заболеваний эндометрия, связанных с нарушением его рецептивности. Описанные в литературе способы воздействия на рецептивность эндометрия разрозненны, имеют низкую доказательную базу (Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Под ред. В.Е. Радзинский и др. — М.: Status Praesens, 2016).

Эффективность гормональной терапии «тонкого» эндометрия недостаточна: 52,2% (смешанная группа пациенток с тонким эндометрием как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) (Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., 2015) и 49,3% (пациентки с тонким эндометрием) (Межевитинова Е.А., 2016).

Низкая эффективность имеющихся на сегодняшний день лечебных мероприятий объясняется отсутствием конкретных этиологических факторов и понимания патогенетических механизмов.

**Цель исследования:** улучшить исходы лечения пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием.

**Ключевые слова:** тонкий эндометрий, гормональная терапия, PRP-терапия, кавитация, вспомогательные репродуктивные технологии, рецептивность эндометрия.

YUPQA ENDOMETRIYLI BEMORLARDA BEPUSHTLIKNI  
DAVOLASHNI SAMARADORLIGINI OSHIRISH

Saidjonova Sitora Xusnitdin qizi

Toshkent Davlat tibbiyot universiteti “Akusherlik va ginekologiya, bolalar ginekologiyasi” kafedrası 2-kurs magistranti

Toshkent, O'zbekiston.

Tel:+998900859232 <https://orcid.org/0009-0002-5044-2790>,

E-mail: sitorasaidjonova9232@gmail.com

Yuldasheva Surayyo Zaripovna

Toshkent Davlat tibbiyot universiteti “Akusherlik va ginekologiya, bolalar ginekologiyasi” kafedrası dotsenti, t.f.d

Toshkent, O'zbekiston.

Tel: +998977211717 [orcid.org/0000-0001-7082-1603](https://orcid.org/0000-0001-7082-1603),

E-mail: maxfira@mail.ru

**Aktual dastur mavzusi haqida.** Bachadon faktori - bepushtlikning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Endometriyning to'liq implantatsiyasi yo'qligi embrionlarni ko'chirish natijalarida uchraydigan zaifliklardan biri bo'lib, YRT dasturlarida sabablardan biri sifatida 70%gacha sabab bo'lishi mumkin (Edwards RG, 2006; Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., 2013). Aktual muammo — Endometriyning retseptivligi bilan bog'liq kasalliklarni davolash uchun yagona klinik protokollarining yo'qligi. Qidiruv adabiyotlarida resipeyentlikka ta'sir etuvchi usullar turlicha tasniflangan, dalillar bazasi birmuncha past (Pregravidarnaya podgotovka: klinik protokol / Red. V.E. Radzinsky va boshqalar — Moskva: Status Praesens, 2016). Gormonal terapiyasi «yupqa» endometriyning samaradorligi kam: 52,2% (yupqa endometriyli aralash guruh NLFni hamda EKO sikllarini birgalikda olib borish) (Radzinsky V.E., Ordyanst I.M., PobedinSkaya O.S., 2015) va 49,3% (yupqa endometriyli bemorlar) (Mneyevytinova E.A., 2016).Jami mavjud davolash choralarining past samaradorligi etiologik faktorlarning va patogenez mexanizmlarini tushunmaslikdan kelib chiqadi.

**Tadqiqot maqsadi:** «yupqa» endometriy sababli kelib chiqadigan bepushtlikni oldini olish.

**Kalit so'zlar:** Yupqa endometriy, gormonal terapiya, PRP-terapiya, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, endometriy retseptivligi.

## EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF “THIN” ENDOMETRIUM IN UTERINE-FACTOR INFERTILITY AND PREGNANCY LOSS

Saidjonova Sitora Khusnitdin kizi

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Master's student, 2nd year, Department of “Obstetrics and

Gynecology, Pediatric Gynecology”

Phone: +998900859232 ORCID: 0009-0002-5044-2790 E-mail:

sitorasaidjonova9232@gmail.com

Yuldasheva Surayo Zaripovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Tashkent State Medical University,

Tashkent, Uzbekistan

Phone: +998977211717 ORCID: 0000-0001-7082-1603

E-mail: maxfira@mail.ru

**Background.** The uterine factor is a leading cause within the spectrum of infertility that is difficult to overcome. The absence of proper implantation despite transfer of high-quality embryos accounts for up to 70% of failures in ART programs (Edwards RG, 2006; Boyarsky K. Yu., Gaydukov S. N., 2013). A current problem is the lack of unified clinical protocols for the treatment of endometrial diseases associated with impaired endometrial receptivity. The approaches described in the literature to influence endometrial receptivity are fragmented and have a low level of evidence (Preconception Preparation: Clinical Protocol / Edited by V. E. Radzinsky et al. — Moscow: Status Praesens, 2016). The effectiveness of hormonal therapy for a “thin” endometrium is inadequate: 52.2% (a mixed group of patients with thin endometrium, both in combination with NLF and in IVF cycles) (Radzinsky V. E., Ordyanys I. M., Pobedinetskaya O. S., 2015) and 49.3% (patients with thin endometrium) (Mezhavitinova E. A., 2016). A lack of understanding of etiological factors and pathogenesis contributes to the low effectiveness of existing treatment measures.

**Objective:** To improve treatment outcomes in patients with the uterine form of infertility and pregnancy loss associated with a “thin” endometrium.

**Keywords:** Thin endometrium, hormonal therapy, PRP therapy, cavitation, assisted reproductive technology, endometrial receptivity.

**Введение.** Эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в значительной степени зависит от состояния эндометрия. Оптимальная толщина эндометрия перед переносом эмбриона является важным прогностическим

фактором успешной имплантации [1]. Исследования показывают, что толщина эндометрия менее 7 мм связана с низкими показателями наступления беременности и высоким риском неудач имплантации [2]. Основные патогенетические механизмы формирования тонкого эндометрия включают нарушение ангиогенеза [3], снижение чувствительности к гормональной стимуляции [4], хроническое воспаление и недостаточную продукцию факторов роста [5]. Современные терапевтические стратегии направлены на улучшение микроциркуляции эндометрия, стимуляцию регенерации тканей и оптимизацию рецептивности эндометрия. В данной статье проведен анализ эффективности различных методов лечения тонкого эндометрия и их влияния на частоту успешных имплантаций при проведении программ ВРТ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в частной клинике «Сиз она буласиз». Проведено проспективное когортное рандомизированное контролируемое исследование. Пациентки были рандомизированы слепым методом. Для решения поставленных задач в нашем исследовании все женщины с бесплодием и привычным невынашиванием были разделены на две когорты. В исследование были включены 60 пациентки. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Первую когорту составили 30 пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными гипоплазией эндометрия, в лечении которых использовали комплексную программу, включающую циклическую гормональную терапию и применение ультразвукового орошения полости матки кавитированными растворами. Из них 14 пациенток с бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия

<b>I</b> <b>КОГОРТА:Комплексная терапия</b>	<b>Контрольная КОГОРТА</b>	<b>II</b> <b>КОГОРТА:Стандартная терапия</b>
<p>Первая группа: Женщины с бесплодием и «тонким» эндометрием n=14</p> <p>Циклическая гормональная терапия + низкочастотноеультразвуковое орошениеполости матки</p>	<p>Здоровые небеременные женщиныn=28</p>	<p>Женщины с бесплодием и невынашиванием беременности, получавшие, циклическую гормональную терапию n=30</p> <p>Циклическая гормональная терапия (Стандартная</p>

		терапия)
<p>Вторая группа: Женщины с невынашиванием и «тонким» эндометрием n=16</p> <p>Циклическая гормональная терапия + низкочастотное ультразвуковое орошение полости матки</p>		

(первая группа) и 16 пациентки с невынашиванием беременности, обусловленным гипоплазией эндометрия (вторая группа).

Вторую когорту составили 30 пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными гипоплазией эндометрия, в лечении которых использовалась стандартная схема, включающая применение циклической гормональной терапии.

Контрольную группу составили 28 фертильных, условно здоровых пациенток репродуктивного возраста, у которых не было гинекологических заболеваний, были в анамнезе срочные роды, овуляторный цикл и не было случаев невынашивания беременности. Контрольной группе пациенток не применялось ни одного из видов лечения.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста 18-45 лет, невынашивание беременности в анамнезе (один и более самопроизвольный выкидыш, и регрессирующая беременность), маточная форма бесплодия, обусловленная гипоплазией эндометрия, гипоплазия эндометрия (М-ЭХО на 20-22 день менструального цикла менее 8 мм), овуляторный цикл, нормокоагуляция. Критерии исключения: возраст более 45 лет, онкологические заболевания, тяжёлая экстрагенитальная патология, заболевания свёртывающей системы крови, бесплодие и невынашивание, не ассоциированное с гипоплазией эндометрия. Под «тонким» понимаем эндометрий гипопластического типа,

имеющий по данным ультразвукового исследования толщину М-ЭХО менее 8 мм на ЛГ7+ день менструального цикла. Диагноз хронического эндометрита устанавливали при наличии верификации в эндометрии маркёра CD138+.

Циклическая гормональная терапия проводилась по схеме: с 3 по 25 день менструального цикла назначались препараты эстрадиола 17-β в дозе 1-4 мг в сутки, с 14 по 25 день дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки. Низкочастотное ультразвуковое орошение проводилось в первую фазу цикла на 7-9 день менструального цикла кратностью №5 процедур, курсом №3. «Озвученной» средой являлся физиологический раствор. Для проведения кавитационного орошения использовался аппарат «Фотек» АК 100-25 с усовершенствованным маточным наконечником АА 211. С целью обоснования эффективности комплексного подхода к улучшению рецептивности эндометрия использовались общенаучные и специальные методы исследования. Изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Лабораторные методы включали микробиологическое исследование и иммуноферментный анализ

**Результаты.** При исследовании образцов «тонкого» эндометрия в период «окна имплантации» были получены достоверные различия в морфологической структуре и рецепторном аппарате в группах наблюдения. При гистологическом исследовании образцов эндометрия у пациенток в группе с бесплодием и в группе с привычным невынашиванием достоверно чаще встречались признаки хронического эндометрита (32,60% в первой группе, 29,54% - во второй, 7,14% в группе контроля,  $p < 0,05$ ), такие как очаговое скопление лимфоцитов по типу «лимфоидных фолликулов», плазматические клетки, очаги фиброза и скопления коллагеновых волокон в строме и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. Наблюдался относительный дисхроноз в созревании желёз эндометрия: встречались образцы эндометрия в раннюю стадию секреции (30,43% в первой группе, 52,27% - во второй, в группе контроля 28,57%;  $p > 0,05$ ) и в позднюю стадию фазы секреции (19,56% в первой группе, 6,81% во второй группе, в контрольной группе 7,17%;  $p > 0,05$ ). В группах пациенток с «тонким» эндометрием выражено нарушена архитектоника эндометрия, зачастую весь эндометрий представлен плотной стромой (73,91% и 81,81% против 21,42 в контрольной группе,  $p < 0,01$ ), тогда как в контрольной группе в период «имплантационного окна» определялась рыхлая строма (23,91% и 22,72% соответственно против 85,71% в контрольной группе,  $p < 0,01$ ). При морфологическом исследовании также выявлено снижение частоты встречаемости пиноподий в световой микроскопии (45,65% в первой группе, 29,54% - во второй, 64,28; - в контрольной,  $p < 0,05$ ) в период имплантации эмбриона в сравнении с контрольной группой.

Комплексная терапия, включающая низкочастотное ультразвуковое



орошение полости матки, по сравнению со стандартной терапией способствовала статистически значимому регрессу клинической симптоматики и нормализации менструального цикла у пациенток с гипоплазией эндометрия,  $p < 0,05$ . Достоверно значимо увеличилась толщина М-ЭХО у пациенток при использовании комплексной терапии, прирост эндометрия в обеих основных группах составил  $>3$  мм ( $p < 0,05$ )

Анализ исходов ЭКО показал, что PRP-терапия продемонстрировала наибольшую эффективность по частоте успешной имплантации (60,2%) и наступления беременности (54,7%), что статистически значимо превышает показатели в группе гормональной терапии (42,3% и 38,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). Группа кавитации также показала высокие результаты с частотой наступления беременности 52,3%, что подтверждает эффективность данной методики в повышении рецептивности эндометрия. Полученные данные указывают на необходимость комбинированного подхода в терапии тонкого эндометрия, учитывая преимущества различных методов лечения. Оценивая репродуктивные исходы, получили такие результаты: на фоне комплексной программы лечения в группе пациенток с бесплодием беременность наступила у 73,91% пациенток, в группе с привычным невынашиванием у 79,55%, а после стандартной терапии беременность зарегистрирована в 34,62% случаях. При использовании стандартной терапии пациенткам чаще приходилось прибегать к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

**Обсуждение.** Полученные результаты подтверждают, что комбинация кавитации с PRP-терапией значительно повышает рецептивность эндометрия и увеличивает частоту успешных имплантаций по сравнению с гормональной терапией. Впервые внутриматочное введение аутологичной PRP пациенткам с «тонким» эндометрием было описано в 2015г [6]. На сегодняшний день показано, что применение PRP приводит к увеличению толщины эндометрия, улучшению параметров гемодинамики в сосудах матки, повышению частоты имплантации и клинической беременности в программах ВРТ.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комплексный подход к восстановлению рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности с использованием низкочастотного ультразвукового орошения полости матки в отношении репродуктивных исходов оказался более чем в 2 раза эффективнее стандартной терапии (76,73% против 34,62%). Полученные результаты подтверждены клиническими наблюдениями за катамнезом пациенток, а также результатами ультразвукового исследования эндометрия в период «окна имплантации» после завершения терапии. Наиболее эффективным направлением с целью улучшения рецептивности эндометрия у пациенток с

репродуктивными неудачами, обусловленными гипоплазией эндометрия, является дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования «тонкого» эндометрия, применение новых растворов для кавитационного орошения полости матки, исследование клеточных технологий в плане увеличения рецептивности эндометрия и повышения его имплантационного потенциала.

### Литература

1. Есарева, А.В. Поиск точек терапевтического воздействия на рецептивность эндометрия при нарушении имплантации / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова // Материалы международного конгресса «Репродуктивный потенциал семьи – гарантия безопасности государства». – Екатеринбург, 2015. – С. 21-25.
2. Есарева, А.В. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении тканевого уровня рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова, Е.Е. Брагина // Материалы XII всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – Москва, 2016. – С. 159-160.
3. Мелкозерова, О.А, Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркёры нарушения и механизмы влияния / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, А.В. Есарева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №5 – С.29-36.
4. Морфологические и ультраструктурные маркёры рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, обусловленные гипоплазией эндометрия / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, Е.Е. Брагина [и соавт.]// Материалы научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности». - Екатеринбург, 2017. - С. 22-25.
5. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Г.Н. Чистякова, А.В. Есарева [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2017. – №5 – С. 76-86.
6. Ультраструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / О.А. Мелкозерова, Н.В.Башмакова, А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова [и соавт.] // Уральский медицинский журнал – 2017. - №08 – С.79-88.
7. Local Immunity Status and Apoptosis Reactions in Endometrium of Women with a History of Non-Developing Pregnancy / Chistyakova GN, Remizova II, Melkozerova OA, Pogorelko DV [et al.]// Annals of Clinical and Laboratory Research. – 2017. Vol.5 No.3.: 198 P. 1-6