

**К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ
И.Ю. ЕРШОВА
А.А. ФЕДОРОВ**

ТОНКИЙ ЭНДОМЕТРИЙ

**ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН
С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ**



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020**

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	6

Глава 1. Тонкий эндометрий как морфологический феномен при циклической трансформации слизистой оболочки матки и его влияние на эффективность экстракорпорального оплодотворения..... 11

1.1. Гистоморфологическая и эхографическая характеристика циклических изменений в эндометрии в норме	11
1.2. Тонкий эндометрий: определение понятия и диагностика	20
1.3. Тонкий эндометрий: частота встречаемости в программах экстракорпорального оплодотворения и его влияние на их эффективность	25
1.4. Причины формирования тонкого эндометрия и его идиопатическая форма	30
1.5. Вероятные механизмы снижения рецептивности тонкого эндометрия, обуславливающие ухудшение репродуктивных исходов	32

Глава 2. Подходы к восстановлению рецептивных свойств эндометрия при отставании его развития..... 42

2.1. Методы лечения тонкого эндометрия на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с установленными причинами гипоплазии эндометрия (с вторичной формой феномена тонкого эндометрия)	44
2.1.1. Хронический эндометрит	45
2.1.2. Внутриматочные синехии	54
2.1.3. Пороки развития матки	64
2.1.4. Эндокринные и метаболические факторы развития вторичной формы феномена тонкого эндометрия	68
2.2. Методы лечения тонкого эндометрия на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с неустановленными причинами эндометриальной гипоплазии (с идиопатической формой феномена тонкого эндометрия)	73

2.3. Методы лечения тонкого эндометрия, применяемые в самих лечебных циклах экстракорпорального оплодотворения	79
2.3.1. Методика скретчинга, используемая в нашей практике.....	85
Глава 3. Итоговые рекомендации по лечению бесплодия у пациенток с тонким эндометрием, основанные на собственном опыте.....	88
Заключение.....	98
Литература	99

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 этих изменений является обеспечение возможности 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 МЦ и отторгающийся в период менструации.

При УЗИ эндометрия принято оценивать его толщину, структуру и соответствие фазе МЦ. Качественную оценку состояния эндометрия и точное измерение его толщины осу-

ществляют с помощью трансвагинальной эхографии (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 перiovуляторный период МЦ, что невозможно осуществить в постменопаузе.

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

Определение толщины М-эхо следует выполнять при продольном сканировании матки с одновременной визуализацией цервикального канала. Измерение осуществляют по наружным контурам М-эхо — 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-эхо). При этом в измерение не включают ободок сниженной эхогенности (гало), который обычно появляется по периферии М-эхо с середины пролиферативной фазы и сохраняется до конца МЦ. Заслуживает внимания, 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-эхо, предоставляется возможность определения толщины переднего и заднего листков эндометрия по отдельности, что позволяет выявлять их асимметрию, которая может быть результатом локальной гиперплазии слоя слизистой оболочки матки.

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).

Сведения о толщине эндометрия (по результатам измерения М-эхо) в разные дни так называемого идеального менструального цикла (длющегося 28 дней, с овуляцией на 14-й день) у здоровых женщин репродуктивного возраста приведены в табл. 1.1. Как можно понять из представленных

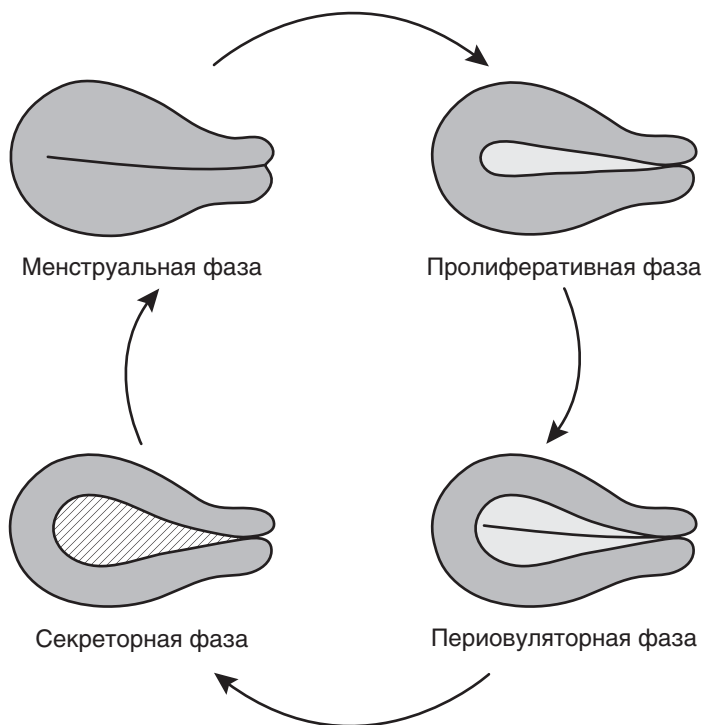


Рис. 1.1. Схема изменения эхоструктуры эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла (Медведев В.М. и др., 2010)

в ней данных, толщина М-эхо (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-эхо 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).

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	Стадии	День цикла	Толщина эндометрия (М-эхо)	
				среднее значение (м)	колебания (min–max)
I (фолликулярная фаза)	Фаза кровотока	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

Фаза кровотока (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.

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.

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

В целом в период 7–14-го дня 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 отличается более выраженной эхогенностью по сравнению с остальной тканью эндометрия. Заслуживает внимания, 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 **«перивуляторный 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 выделяют три периода/стадии.

1. *Ранняя стадия фазы секреции* (15–18-й день МЦ): появляются первые признаки секреторных превращений. Гистологически просвет желез несколько расширится,

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 гипоехогенный 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).

2. *Средний период фазы секреции* (19–23-й день МЦ): гистологически в функциональном слое эндометрия отчетливо начинают выделяться два слоя. Глубокий (губчатый, спонгиозный) слой, граничащий 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 формы, 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 дни после овуляции) 28-дневного МЦ обеспечивают наилучшие условия для имплантации бластоцисты.

Эхографически в описываемый период эндометрий приобретает однородную структуру, наиболее повышенную эхогенность и максимальную толщину. Возрастные 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.

Заслуживает внимания, что толщина эндометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста максимальна именно на 22–23-й день МЦ и в этот период может приближаться к 15 мм (не должна выходить за предел 18 мм). В период максимального развития ткани эндометрия представляется возможность диагностировать такие патологические состояния, как синехии или внутриматочная перегородка (ВМП), которые, в связи с более высокой эхогенностью, отчетливо просматриваются на фоне ткани эндометрия. В то же время выявление более эхогенных включений в толще эндометрия не следует безоговорочно расценивать как проявление очаговой гиперплазии (полипоза), поскольку такие образования могут быть следствием образования складок эндометрия, которые исчезают после завершения менструального кровотечения.

3. *Поздняя стадия фазы секреции* (24–28-й дни МЦ) в связи с началом регресса желтого тела и снижением концентрации продуцируемых им гормонов характеризуется нарушением трофики эндометрия и постепенным нарастанием в нем дегенеративных изменений. Уменьшается высота функционального слоя эндометрия примерно на 20–30% в сравнении со средней стадией фазы секреции, сморщиваются стромальные элементы, усиливается складчатость стенок желез, и они приобретают звездчатые или пилообразные очертания. Из зернистых клеток стромы эндометрия выделяются гранулы, содержащие релаксин, подготавливающий менструальное отторжение слизистой оболочки. На 26–27-й день цикла в поверхностных участках компактного слоя отмечаются

лакунарные расширения капилляров и кровоизлияния в строму. Состояние функционального слоя эндометрия, подготовленного таким образом к распаду и отторжению, называется анатомической менструацией и обнаруживается за сутки до начала клинической менструации.

Описанные изменения в эндометрии сопровождаются на эхограммах незадолго до менструации уменьшением толщины М-эхо до 12 мм (колебания 10–15 мм). Существенной эхографической особенностью этого периода является высокая эхогенность эндометрия в сочетании с неоднородной внутренней эхоструктурой. В результате происходящих изменений в эндометрии линия смыкания его переднего и заднего листков перестает визуализироваться.

За несколько дней до начала менструации в толще эндометрия могут образовываться мелкие кистозные включения (до 1–4 мм). В некоторых случаях они ошибочно расцениваются как плодное яйцо. При тщательном динамическом наблюдении в этот период можно отметить увеличение количества таких включений, что обусловлено последовательностью развития стадии отторжения эндометрия.

В самом конце поздней стадии секреции началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови. Локальное замедление и остановка кровотока сопровождаются образованием тромбов, усугубляющих гипоксию. Гипоксия, приводящая к тканевому ацидозу, обуславливает повышение проницаемости эндотелия и ломкость стенок сосудов. Это является причиной многочисленных мелких локальных кровоизлияний и массивной лейкоцитарной инфильтрации. Выделяемые из лейкоцитов лизосомальные протеолитические ферменты усиливают расплавление тканевых элементов. Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение, ассоциируемое с усиленным притоком крови. При этом отмечается рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают свою механическую прочность из-за процессов, происходивших на стадии спазма приносящих артерий. На таком фоне и начинается активная десквамация некротизированных участков функционального слоя, сопровождаемая менструальным кровотечением, знаменующим наступление нового цикла.

1.2. Тонкий эндометрий: определение понятия и диагностика

Как это было показано в п. 1.1, толщина эндометрия под влиянием гормональной регуляции в естественных циклах претерпевает существенные изменения и к моменту овуляции в норме по данным УЗИ достигает 8–12 мм. Такие же значения толщины эндометрия отмечаются и у подавляющего большинства пациенток с наступившей беременностью в стимулированных циклах стандартных программ ЭКО в день введения триггера овуляции при наличии в яичниках хотя бы единственного нормально развивающегося фолликула. Исходя из этих наблюдений, логично рассматривать именно такую толщину эндометрия (то есть 8–12 мм) ко времени завершения пролиферативной фазы как оптимальную для имплантации переносимого эмбриона. Соответственно в стандартных программах ЭКО тонким следует считать эндометрий, не достигающий к моменту завершения гонадотропиновой стимуляции положенных оптимальных значений, то есть имеющий толщину менее 8 мм на фоне регистрируемого в яичниках нормального роста хотя бы одного фолликула. В программах ЭКО-ОД или с переносом размороженных эмбрионов (ЭКО-крио) наличие тонкого эндометрия следует констатировать при его толщине менее 8 мм на день назначения прогестерона, то есть к концу монотерапии эстрогенами, имитирующей фолликулярную (пролиферативную) фазу цикла, которая обычно занимает 2 нед.

Тонкий эндометрий — это эндометрий, имеющий толщину (при ультразвуковой оценке М-эхо) менее 8 мм:

- к моменту овуляции в естественном МЦ;
- к моменту введения триггера овуляции в циклах ЭКО;
- к моменту начала использования препаратов прогестерона при завершении монотерапии эстрогенами в циклах ЭКО-ОД и циклах ЭКО с переносом криоконсервированных эмбрионов.

Заслуживает внимания, что факт отставания созревания эндометрия при стимуляции гонадотропинами в программе стандартного ЭКО можно подтверждать уже на 8-й день стимулируемого цикла (то есть на 6-й день применения гонадо-

тропинов, если они начинают назначаться со 2–3-го дня МЦ). Необходимо отметить, что уже в этот период толщина эндометрия при нормальном ответе яичников (то есть при адекватной эстрогенной насыщенности) должна составлять не менее 8 мм. Наши собственные наблюдения показали, что в программах стандартного ЭКО у женщин с толщиной эндометрия менее 8 мм на 8-й день стимулированного цикла аналогичное отставание его толщины от минимального норматива (то есть <8 мм) сохраняется и в день введения триггера овуляции (Краснопольская К.В. и др., 2016).

То же самое можно отметить и в отношении циклов ЭКО с использованием протоколов, в которых используются донорские ооциты и в программах переноса криоконсервированных эмбрионов, в которых отставание развития эндометрия можно констатировать уже на 6–7-й день применения препаратов эстрогенов. Это объясняется тем, что к этому времени под влиянием экзогенных эстрогенов толщина эндометрия также должна достигать не менее 8 мм.

Отставание развития эндометрия, обуславливающее его недостаточную толщину (феномен **тонкого эндометрия**) к моменту завершения пролиферативной фазы, можно диагностировать:

- на 6-й день применения гонадотропинов в стимулируемых циклах стандартной программы ЭКО;
- 6-й день применения препаратов эстрогенов при подготовке эндометрия в программах ЭКО-ОД и ЭКО-крио.

Диагностика тонкого эндометрия, исходя из определения этого понятия, учитывающего именно эхографические параметры, основана исключительно на ультразвуковом методе исследования, используемом с применением трансвагинального сканирования, проводимого в серошкальном режиме.

На практике диагноз гипоплазии эндометрия (или тонкого эндометрия) может быть установлен как до начала использования методик вспомогательных репродуктивных технологий, так и (чаще) в процессе их выполнения, то есть к моменту завершения управляемой пролиферативной фазы лечебного цикла.

На этапе исходного обследования инфертильной пациентки в процессе сбора анамнеза о гипоплазии эндометрия можно думать в случаях выявления симптоматики, свидетельствующей о наличии гипоменструального синдрома, аменореи, а также при указаниях на неоднократные неразвивающиеся беременности (привычное невынашивание), повторные внутриматочные вмешательства, перенесенный острый эндометрит.

При скрининговом УЗИ, выполняемом в перивуляторный период, несостоятельность пролиферативной фазы, сопровождаемой формированием тонкого эндометрия, можно констатировать при подтверждении отставания размеров М-эхо от его минимального нормативного значения (8 мм), рассчитанного для этого периода нормального МЦ.

Скрининговая (офисная) гистероскопия позволяет уточнить наличие/отсутствие внутриматочной патологии, которая часто может сопровождаться формированием тонкого эндометрия [аномалии развития, перегородки, синехии, признаки хронического эндометрита (ХЭ)]. При подозрении на ХЭ для окончательного подтверждения этого диагноза целесообразно выполнить диагностическое выскабливание слизистой оболочки в первую фазу (8–10-й день) МЦ (Кулаков В.И. и др., 2011). Уточнению характера пороков развития матки, помимо гистероскопии, служат данные, получаемые при УЗИ и гистеросальпингографии (ГСГ).

Гормональный скрининг, включающий определение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола, помогает в выявлении причинных факторов гипоплазии эндометрия, ассоциируемых с гипоталамо-гипофизарной и яичниковой (первичной или вторичной) недостаточностью (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2013). Регистрация на фоне аменореи повышенного уровня ФСГ в сочетании с недостаточностью эстрадиола трактуется как гипергонадотропная аменорея, которая может быть следствием:

- 1) дисгенезии гонад;
- 2) синдрома резистентных яичников;
- 3) синдрома преждевременного истощения яичников;
- 4) возрастных инволютивных (менопаузальных) изменений яичников;

5) хирургической менопаузы (при удалении или субтотальной резекции обоих яичников).

Причины гипергонадотропной аменореи уточняют на основе сопоставления с данными анамнеза, объективного исследования и УЗИ яичников.

В качестве дополнительных исследований пациенткам с подозрением на дисгенезию гонад (при выявлении недоразвития вторичных половых признаков) целесообразно назначить исследование кариотипа и консультацию генетика.

Аномально низкие концентрации ФСГ, лютеинизирующего гормона и эстрадиола свидетельствуют о гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При наследственно обусловленных причинах или возникновении этого состояния в детском возрасте отмечается в той или иной степени выраженное недоразвитие вторичных половых признаков, гипоплазия наружных и внутренних половых органов, первичная аменорея. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность, развивающаяся в репродуктивном возрасте, обуславливает либо полное прекращение менструальной функции, либо сопровождается очень редкими (1–2 раза в год) скудными менструациями.

По уровню поражения различают гипоталамическую и гипофизарную формы гипогонадизма центрального происхождения.

Угнетение функции гипоталамуса может быть спровоцировано сильным и длительным стрессом, большими физическими нагрузками (в том числе связанными со спортом).

Гипофизарный гипогонадизм чаще всего ассоциируется с деструктивной опухолью или другими заболеваниями, обуславливающими выпячивание арахноидальной оболочки через отверстие в диафрагме седла и формирование пустого турецкого седла.

Для дифференциации гипоталамического и гипофизарного уровня поражения проводится проба с гонадолиберинном. Повышение уровня ФСГ и лютеинизирующего гормона через 30–120 мин после введения 100 мкг гонадолиберина указывает на гипоталамический генез заболевания.

Для выявления органической патологии в области гипофиза применяются рентгенологические, томографические и ядерно-резонансные исследования.

Важно отметить, что оценка уровней гонадотропинов и эстрадиола важна не только для определения причин нарушений в оси гипоталамус–гипофиз–яичники–эндометрий, но и для определения оптимальной тактики преодоления ановуляции с применением индукторов овуляции разных типов, широко используемых при лечении эндокринного бесплодия:

Так, низкий уровень эстрадиола (<150 пмоль/л) даже при нормальных значениях ФСГ (то есть при отсутствии признаков гипо- и гипергонадотропного состояния) является показанием к назначению в стимулируемых циклах только гонадотропинов, а не кломифена (Кломифена цитрата[▲]). Это связано с тем, что при исходно низких значениях уровня эстрадиола величина снижения эстрадиола под влиянием антиэстрогенного эффекта кломифена оказывается недостаточной для запуска механизма обратной связи в оси гипоталамус–гипофиз–яичники, обеспечивающего усиление образования ФСГ в ответ на падение уровня эстрогенов.

Низкий уровень ФСГ (<3 МЕ/л) предполагает использование в стимулируемых циклах только ФСГ-содержащих препаратов, то есть является противопоказанием к назначению с той же целью не прямых индукторов овуляции типа кломифена или ингибиторов ароматазы.

Высокие значения ФСГ (>30 МЕ/л) у пациенток с аменореей вообще означают бесперспективность использования индукторов овуляции любого типа и являются показанием к безальтернативному применению для достижения беременности лишь модификации ЭКО-ОД, в рамках которой предусматривается подготовка эндометрия препаратами эстрогенов, имитирующих пролиферативную фазу цикла.

У пациенток с признаками вирилизации необходимо уточнить их андрогенный статус, поскольку отклонения в балансе андрогенов (в частности, при врожденном аддисональном синдроме) являются частой причиной гипопластических изменений в эндометрии. Поскольку эндометриальная гипоплазия может быть также следствием плохо компенсированного сахарного диабета, гипотиреоза и железодефицитной анемии (ЖДА), целесообразно лабораторное уточнение наличия/отсутствия такой патологии (см. п. 2.1.4).

Собственно в самих лечебных циклах ЭКО, выполняемых в стандартном варианте или с гормональной подготовкой эндометрия (протоколы с донацией ооцитов или криопротоколы), формирование тонкого эндометрия подтверждается при значениях толщины эндометрия менее 8 мм к моменту завершения управляемой пролиферативной фазы (то есть ко дню введения триггера овуляции или начала использования препаратов прогестерона).

Следует подчеркнуть, что возможность раннего (на 6-й день применения в лечебных циклах гонадотропинов или препаратов эстрогенов) прогнозирования финального (к моменту завершения пролиферативной фазы) отставания толщины эндометрия от нормы имеет чрезвычайно важное практическое значение. Это объясняется тем, что рано поставленный диагноз тонкого эндометрия позволяет начать выполнение мероприятий по противодействию отставанию роста слизистой оболочки и связанному с этим ослаблению рецептивности эндометрия уже в непосредственно проводимом лечебном цикле.

1.3. Тонкий эндометрий: частота встречаемости в программах экстракорпорального оплодотворения и его влияние на их эффективность

Следует отметить, что довольно много экспертов используют термин тонкий эндометрий для обозначения слизистой оболочки матки с толщиной, не просто меньше нижнего норматива к концу пролиферативной фазы (то есть менее 8 мм к указанному сроку), но со значениями толщины, при которых происходит достоверное падение частоты успешных имплантаций. Именно по этой причине в сообщениях разных специалистов пороговой величиной, которая определяет понятие тонкий эндометрий, оказывается его толщина в конце пролиферативной фазы менее:

- 7 мм (Kasius A. et al., 2014);
- 6 мм (Nossair W., El Behery M., Farag M. et al., 2014);
- 5 мм (Dix E., Check J. et al., 2014).