

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 (лиستков) 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 (длящегося 28 дней, с овуляцией на 14-й день) у здоровых женщин репродуктивного возраста приведены в табл. 1.1. Как можно понять из представленных

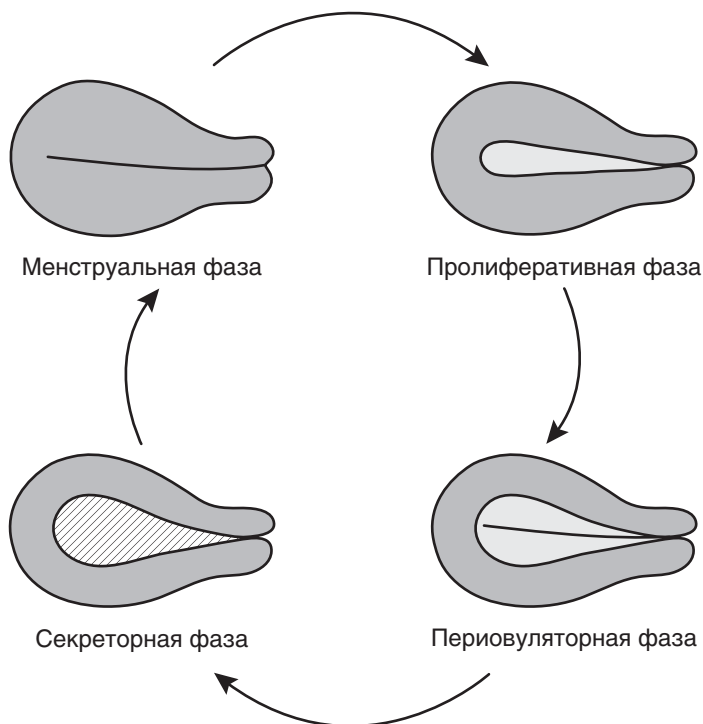


Рис. 1.1. Схема изменения эхоструктуры эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла (Медведев В.М. и др., 2010)

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 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

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, проявляющими 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 гипоехогенен (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 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 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. Возрастаение 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 адреногенитальном 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 криопротокотолы), 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).

В результате неоднозначной трактовки понятия тонкий эндометрий сведения о частоте его встречаемости в программах ЭКО выраженно варьируют и в определяющей степени зависят от того, какую именно толщину эндометрия в конце пролиферативной фазы цикла тот или иной автор принимает за нижнюю границу нормы — 8, 7, 6 или 5 мм. Очевидно, что те специалисты, которые принимают за нижнюю границу нормы толщину эндометрия в 8 мм, сообщают о большем проценте больных с тонким эндометрием в общей популяции пациенток программы ЭКО, чем авторы, которые устанавливают нижнюю границу нормы на уровне 7, 6 или даже 5 мм.

Из-за неоднозначной трактовки понятия тонкий эндометрий прослеживается и противоречие во мнениях касательно влияния этого феномена на частоту имплантаций в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Анализ литературных данных показывает, что одни исследователи вообще отрицают негативное влияние тонкого эндометрия на клинические исходы ЭКО, оцениваемые по ЧНБПЭ (Dain L. et al., 2013; Wang Y.A., Farquhar C., Sullivan E.A., 2012), тогда как другие рассматривают этот феномен как весьма важный фактор, препятствующий успешной имплантации (Kasius A. et al., 2014; Traub M. et al., 2009). Причиной таких расхождений, вероятно, является то, что в контингентах наблюдаемых разными специалистами пациенток с тонким эндометрием доли пациенток с умеренно тонким (7, 6 мм) и экстремально тонким (5, 4, 3 мм) эндометрием могли быть различными. С учетом вероятной зависимости ухудшения результатов лечения от степени отставания толщины эндометрия к концу пролиферативной фазы от нормы можно предположить, что чем больше среди поступающих под наблюдение больных оказывается пациенток с экстремально тонким эндометрием, тем хуже оказываются и кумулятивные результаты лечения, оцениваемые по показателю ЧНБПЭ. Из этого следует, что к настоящему времени назрела необходимость уточнить существующие представления о том, при какой именно толщине отстающего в развитии (не достигающего 8 мм к концу пролиферативной фазы) эндометрия действительно возникают затруднения с имплантацией переносимых эмбрионов. Именно такие уточненные

представления позволят использовать измеряемую при УЗИ толщину эндометрия в конце пролиферативной фазы как маркер его рецептивности, позволяющий прогнозировать успешность имплантации в программах ЭКО при переносах как свежих, так и размороженных эмбрионов, полученных из собственных или донорских ооцитов.

Наши собственные наблюдения, проведенные на достаточно обширном клиническом материале, показали, что частота тонкого эндометрия (<8 мм к концу пролиферативной фазы) в программе стандартного ЭКО составляет 13,2% (рис. 1.2), в программе ЭКО-ОД — 29,3% (рис. 1.3) от общего числа циклов с переносом эмбрионов в этих программах. Причем в обеих программах среди пациенток с недоразвитием эндометрия примерно 2/3 составляли лица с умеренно тонким (7 и 6 мм) и 1/3 — с экстремально тонким (5 мм и менее) эндометрием.

Как отмечалось выше (в п. 1.2), полученные нами результаты подтвердили точку зрения специалистов, полагающих

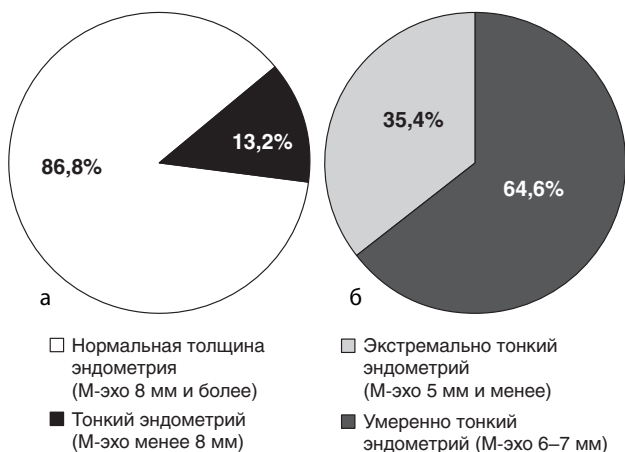


Рис. 1.2. Встречаемость феномена тонкого эндометрия в программах стандартного экстракорпорального оплодотворения (Краснопольская К.В. и др., 2016): а — частота тонкого эндометрия в общем контингенте пациенток программы стандартного экстракорпорального оплодотворения; б — доли случаев умеренной и экстремальной задержки развития эндометрия среди всех пациенток с тонким эндометрием

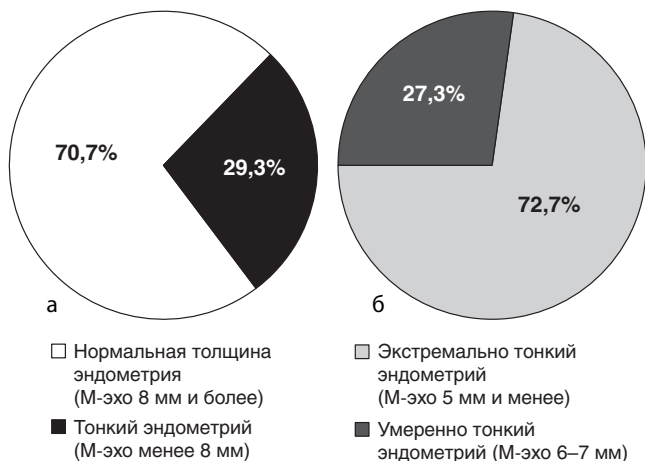


Рис. 1.3. Встречаемость феномена тонкого эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения с использованием ооцитов донора (Краснопольская К.В. и др., 2016): а — частота тонкого эндометрия (толщина М-эхо менее 8 мм) в общем контингенте пациенток данной программы; б — доли случаев умеренной и экстремальной задержки развития эндометрия среди всех пациенток с тонким эндометрием

возможным прогнозировать вероятность отставания созревания эндометрия ко дню введения гонадотропина хорионического человеческого (программа ЭКО) или назначения прогестерона (программа ЭКО-ОД) путем ультразвукового измерения толщины эндометрия на 8-й день лечебного цикла. При этом наши наблюдения позволили уточнить, что на основе оценки М-эха на 8-й день лечебного цикла представляется возможность прогнозировать не просто сам факт вероятного финального (к концу пролиферативной фазы) отставания от нормы толщины эндометрия, но и ее степень. То есть удастся предвидеть умеренное или экстремальное недоразвитие эндометрия к моменту введения триггера овуляции (программа ЭКО) или к началу использования прогестерона (программа ЭКО-ОД).

Необходимо подчеркнуть, что при оценке влияния на клинические исходы ЭКО и ЭКО-ОД тонкого эндометрия мы впервые проанализировали отдельно последствия его умеренного и экстремального недоразвития. Здесь следу-

ет подчеркнуть, что все исследователи, ранее изучавшие возможное негативное влияние тонкого эндометрия на эффективность программ ЭКО и ЭКО-ОД, рассматривали пациенток с недоразвитием эндометрия как некий единый контингент, выбирая произвольно критическое значение (от 5 до 8 мм) толщины эндометрия, ниже которого они считали его тонким. Именно отсутствие разделения общего контингента больных с тонким эндометрием на пациенток с его умеренным и экстремальным недоразвитием и является, по нашему мнению, логичным объяснением существующих расхождений во взглядах на влияние феномена тонкого эндометрия на эффективность программ ЭКО и ЭКО-ОД. Данное предположение было подтверждено собственными наблюдениями (Краснопольская К.В. и др., 2016), согласно которым в обеих программах на результаты лечения влияла именно степень отставания эндометрия. При этом негативное влияние на результаты лечения оказывал именно экстремально тонкий эндометрий (5 мм и менее), который встречался лишь у 1/3 пациенток с отстающим в развитии эндометрием. Пациенток с умеренно тонким (7 и 6 мм) эндометрием среди пациенток с отставанием в развитии эндометрия встречается в 2 раза больше, и такое отставание не оказывает столь выраженного влияния на результаты лечения, как именно экстремальное отставание.

У пациенток с экстремально тонким эндометрием, в сравнении с женщинами с нормальным состоянием эндометрия, отмечалось примерно 4-кратное снижение показателя ЧНБПЭ (с 40–45% до 10–11%). В отличие от этого, у пациенток с умеренно тонким эндометрием его способность к нидации переносимых эмбрионов не страдала. Это проявлялось в отсутствии достоверного различия по показателю ЧНБПЭ между пациентками с умеренно тонким и нормально развивающимся эндометрием.

Сопоставление полученных результатов указывает на необходимость выполнения мероприятий по повышению толщины и рецептивности эндометрия лишь у женщин с М-эхо менее 5 мм к концу управляемой пролиферативной фазы, то есть с ультразвуковым признаком экстремально тонкого эндометрия.

- Клинические исходы программ стандартного ЭКО и ЭКО-ОД по показателю ЧНБПЭ у пациенток с экстремально тонким эндометрием (М-эхо 5 мм и меньше к концу пролиферативной фазы) оказываются в 4 раза хуже, чем у женщин с нормально развивающимся эндометрием.
- У пациенток с умеренно тонким эндометрием (М-эхо 6–7 мм к концу пролиферативной фазы) показатель ЧНБПЭ оказывается таким же, как у женщин с нормально развивающимся эндометрием.

Вывод: в лечении, направленном на повышение рецептивности эндометрия, нуждаются далеко не все пациентки с тонким эндометрием, а только те из них, у кого обнаруживается экстремальное отставание размеров М-эхо от нижней границы нормы!

1.4. Причины формирования тонкого эндометрия и его идиопатическая форма

Замедление развития слизистой оболочки матки, проявляемое в виде формирования тонкого эндометрия (синонимы — гипоплазия эндометрия, феномен отставания развития эндометрия), может сопровождать достаточно широкий круг заболеваний и патологических состояний. По данным литературы, к гипоплазии эндометрия, выраженной в той или иной степени, могут приводить (Potdar N. et al., 2012; Timeva T. et al., 2014):

- ХЭ;
- внутриматочные синехии;
- ВМП и другие врожденные пороки развития матки;
- медикаментозное лечение с использованием антипролиферативных препаратов (цитостатики, антигормоны, блокаторы белкового синтеза);
- авитаминозы, железодефицитные состояния (ЖДА);
- врожденный адреногенитальный синдром;
- недостаточно компенсированные эндокринопатии: сахарный диабет, гипотиреоз;
- гипозэстрогенные состояния (в позднем репродуктивном возрасте, после перенесенных операций на яичниках, при синдроме преждевременного истощения яичников, при врожденной дисгенезии гонад, при дефиците гипофизарных гормонов, сопровождаемом генитальным инфантилизмом).

- аутоиммунные процессы на фоне системных аутоиммунных заболеваний.

При перечисленных заболеваниях и патологических состояниях нарушения пролиферативных процессов в эндометрии возникают как одно из их последствий, то есть вторично. Соответственно наблюдаемая в таких случаях эндометриальная гипоплазия, по нашему мнению, должна обозначаться как **вторичная форма феномена тонкого эндометрия**.

Какими бы ни были конкретные причины, ассоциируемые с повышенным риском проявления вторичной формы феномена тонкого эндометрия, все они, так или иначе, приводят к замедлению активности циклических пролиферативных процессов в слизистой оболочке матки. По всей вероятности, в основном это происходит из-за формирующейся резистентности рецепторного аппарата эндометрия к физиологическим эффектам эстрогенов и прогестерона. Наблюдаемое в тонком эндометрии ослабление чувствительности к управляющим стимулам со стороны половых гормонов, возможно, связано с дисбалансом в продукции многочисленных местных паракринных регуляторов эндометриального гомеостаза. Это может иметь место при недостаточном кровоснабжении эндометрия, его хроническом воспалении, на фоне общих обменных нарушений, провоцируемых теми или иными гормональными нарушениями, отклонениями в обмене микроэлементов (в особенности железа), а также при употреблении препаратов с антипролиферативной активностью.

Приходится, однако, констатировать, что во многих случаях не удастся связать факт наличия тонкого эндометрия с какой-либо вероятной причиной, способной вызвать такое нарушение. Таким образом, очень часто причина эндометриальной гипоплазии остается неустановленной. В таких случаях выявляемое отставание развития эндометрия мы полагаем логичным обозначать термином **идиопатическая форма феномена тонкого эндометрия**, подчеркивая тем самым отсутствие очевидного причинного фактора, провоцирующего уменьшение толщины слизистой оболочки матки. И хотя можно не сомневаться, что идиопатическое отставание развития эндометрия на самом деле также имеет какую-то свою причину, возможности современной диаг-

ностики пока не позволяют ее идентифицировать. К сожалению, это означает невозможность использования какого-либо этиотропного лечения у инфертильных пациенток с идиопатической формой феномена тонкого эндометрия и определяет мишенью для терапевтических воздействий у таких больных только сами механизмы, регулирующие эндометриальный гомеостаз.

Таким образом, выделение в феномене тонкого эндометрия его вторичной и идиопатической форм, с нашей точки зрения, имеет чрезвычайно важное практическое значение, так как эти формы требуют разных подходов к лечению, ставящему целью улучшение репродуктивных исходов у пациенток с гипоплазией эндометрия (см. главу 2).

Среди пациенток с гипоплазией эндометрия целесообразно выделять пациенток с вторичной и идиопатической формами феномена тонкого эндометрия, поскольку от этого зависит выбор средств, используемых для восстановления рецептивности слизистой оболочки матки и улучшения репродуктивных исходов при лечении бесплодия.

1.5. Вероятные механизмы снижения рецептивности тонкого эндометрия, обуславливающие ухудшение репродуктивных исходов

Очевидно, что у инфертильных пациенток с вторичной формой феномена тонкого эндометрия бесплодие может быть связано не только с собственно самой гипоплазией эндометрия, но и с нарушениями, которые ее спровоцировали (синехии, ВМП, ХЭ, гормональные отклонения и др.). Что касается больных бесплодием с диагностируемой идиопатической формой феномена тонкого эндометрия, то в таких случаях инфертильность связана с негативным влиянием на процесс имплантации самой недостаточной толщины слизистой оболочки матки. В этом разделе мы представляем вероятные механизмы ухудшения имплантации, связанные именно с обнаруживаемой гипоплазией эндометрия, без анализа влияния на рецептивные свойства эндометрия причин,

вызывающих отставание его развития (такой анализ приводится в п. 2.1).

Следует отметить, что механизмы снижения рецептивности эндометрия, связываемые именно с его недостаточной толщиной, носят универсальный характер. То есть они в одинаковой степени проявляют себя как при идиопатической, так и при вторичной форме феномена тонкого эндометрия. Однако необходимо подчеркнуть, что при рассмотрении возможных механизмов негативного влияния собственно самого тонкого эндометрия на эффективность программ ЭКО имеет смысл обсуждать только те клинические ситуации, при которых регистрируемая толщина эндометрия к концу управляемой пролиферативной фазы составляет 5 мм и менее (экстремально тонкий эндометрий). Как уже отмечалось, при умеренно тонком эндометрии (6 и 7 мм к концу пролиферативной фазы) не наблюдается достоверного ухудшения исходов ЭКО в сравнении с сопоставимыми по клиническому статусу пациентками с нормальной толщиной эндометрия.

Патогенез крайне негативного влияния слишком тонкого (по нашему определению — экстремально тонкого) эндометрия на частоту имплантации переносимых эмбрионов до настоящего времени не расшифрован. Существуют предположения в отношении патогенетических механизмов этого явления, согласно которым к снижению рецептивности экстремально тонкого эндометрия могут приводить:

- токсический эффект локальной гипероксии в участке имплантации;
- отклонения перистальтической активности эндометрия;
- уменьшение адгезивных свойств эндометрия из-за нарушений в эндометриальном гомеостазе, проявляемых в дисбалансе синтезируемых биологически активных субстанций, регулирующих адгезию бластоцисты и инвазию клеток трофобласта в подлежащий эпителий внутренней оболочки матки.

Для лучшего понимания природы снижения рецептивных свойств экстремально тонкого эндометрия целесообразно кратко рассмотреть каждое из трех предлагаемых на сегодняшний день объяснений этого явления.

Токсический эффект локальной гипероксии. В соответствии с данной гипотезой высказывается предположение о том, что при слишком тонком эндометрии бластоциста в процессе имплантации очень близко соприкасается со спиральными артериями и находится в области высокой концентрации кислорода, что негативно отражается на ее способности к нидации. Польза пребывания эмбриона на ранних стадиях развития в условиях гипоксии косвенно подтверждается работами, в которых было показано, что культивирование *in vitro* бластоцист в условиях низкой концентрации кислорода сопровождается их большей выживаемостью и более высокой способностью к успешной имплантации при последующем переносе в матку. Полагают также, что случаи эктопической беременности во многом объясняются тем, что для мигрирующей бластоцисты минуемые ею эпителиальные покровы брюшины и маточных труб могут показаться привлекательными для имплантации именно по причине их относительно низкой кислородной насыщенности (Casper R.F., 2011).

Отклонения перистальтической активности эндометрия. По мнению отдельных специалистов, к вероятным причинам снижения рецептивности слизистой оболочки маткиследует относить нарушения нормальной перистальтической активности эндометрия. Волнообразные колебания в слизистой оболочке возникают в результате последовательных сегментарных сокращений пучков миометрия субэндометриальной (переходной) зоны. Направленность и частота формирующихся волн зависят от фаз МЦ, и это однозначно указывает на то, что перистальтика эндометрия управляется глюкокортикоидными гормонами яичников.

Перистальтическую активность эндометрия возможно оценивать с применением трансвагинального УЗИ на сканограммах сагиттального среза матки при фиксированном положении кавитального датчика (VanGestel I. et al., 2007; 2008). Обычно исследование записывают в течение 5–10 мин на видеопленку, которую затем просматривают на быстрой (увеличенной в 4 раза) скорости. В норме доминирующими типами перистальтических волн в эндометрии являются постоянные однонаправленные волны от дна (Fundus) к шейке (Cervix) матки — так называемые **ФС-волны**, а также

постоянные однонаправленные волны от шейки к дну матки — **CF-волны**.

В I фазе спонтанного цикла регистрируемые FC-волны в основном играют роль в элиминации менструальных выделений продуктов метаболизма эндометрия из полости матки. Они также способствуют созданию барьера против восходящей инвазии экзогенных патогенов. Последующее в перiovуляторном периоде исчезновение FC-волн служит предупреждению экспульсивной реакции, возможной экспульсии эмбрионов и семенной жидкости из матки.

В конце I и начале II фазы цикла начинают регистрироваться CF-волны. Полагают, что CF-волны играют главную роль в транспорте спермы по направлению к фаллопиевым трубам и служат облегчению процесса зачатия в оптимальное время, то есть в окно имплантации. Именно наличие CF-волн хорошо объясняет факт раннего проникновения сперматозоидов в брюшную полость при выполнении процедуры внутриматочной инсеминации спермы.

Во второй половине цикла матка становится более спокойной, то есть перистальтическая активность эндометрия идет на убыль — частота эпизодов распространения перистальтических волн снижается с 2–5 в минуту до 1–2 за 2–3 мин. При этом по направленности вновь начинают доминировать FC-волны. Заслуживает внимания, что в программе ЭКО низкая перистальтическая активность эндометрия на 6-й день после введения триггера овуляции гонадотропина хорионического человеческого ассоциируется с более высокой частотой наступления беременности после переноса бластоцисты (Ayoubi et al., 2003).

Помимо описанных **классических FC- и CF-волн**, доминирующих в разные периоды натурального и стимулированного цикла, в эндометрии могут наблюдаться и другие типы волновой активности (табл. 1.2):

- перемежающиеся (по очереди сменяющие друг друга) CF- и FC-волны (тип **CF + FC**);
- CF-волны с отражением, то есть с мгновенной возвратной FC-волной (тип **CF + recoiling**);
- стоячие волны — колебательные движения без их волнового распространения по направлению к шейке или к дну матки (тип **Standing**);

- волны, идущие навстречу друг другу, то есть исходящие одновременно из области шейки и дна матки (тип **ОРР**);
- волны, исходящие из нетипичных участков полости матки, то есть начинающиеся не из области шейки или дна матки (тип **R**);
- отсутствие каких-либо перистальтических волн в эндометрии (**No Act**).

Появление необычных (отличных от FC и CF) типов перистальтических волн в эндометрии свидетельствует о нарушениях, ассоциируемых с вероятными изменениями распределения и чувствительности рецепторов к половым стероидам в тканях матки. На отклонения в эндометриальном гомеостазе, вызванные нарушениями гормональной регуляции, также указывает и появление FC- и/или CF-волн в нетипичное для их регистрации время и изменение (замедление или ускорение) частоты эпизодов волнообразования.

Крайней степенью нарушения перистальтики эндометрия является полное отсутствие в нем волновой активности. В свою очередь, отсутствие перистальтики эндометрия в сроки окна имплантации крайне негативно влияет на возможность успешной имплантации, что проявляется в резком снижении показателя ЧНБПЭ у пациенток с толщиной эндометрия менее 6 мм. Эти наблюдения указывают на то, что характер перистальтики эндометрия может служить одним из маркеров его рецептивности и, соответственно, подходить на роль предиктора успеха имплантации (Девятова Е.А. и др., 2016).

Таблица 1.2. Классификация перистальтических волн эндометрия (Van Gestel I. et al., 2008)

Тип перистальтических волн эндометрия		Описание
1	CF	Постоянно идущие волны от шейки к дну матки
2	FC	Постоянно идущие волны от дна матки к шейке матки
3	CF + FC	Перебегающие (альтернирующие) волны от шейки матки к дну матки и от дна матки к шейке матки
4	CF + recoiling	Волны от шейки к дну матки с незамедлительным обратным отражением волны после достижения ею дна матки

Окончание табл. 1.2

Тип перистальтических волн эндометрия		Описание
5	Standing	Эндометриальная активность визуализируется, но она не сопровождается перистальтическими волнами, направленными к шейке или к дну матки
6	OPP	Перистальтические волны начинают движение одновременно от дна и шейки матки (идут навстречу друг другу)
7	R	Эндометриальная перистальтическая активность начинается в разных (нетипичных) участках полости матки, что проявляется в резком снижении показателя ЧНБПЭ
8	No Act	Эндометриальная активность не визуализируется

Отклонения в балансе синтезируемых эндометрием биологически активных субстанций. В рамках данной концепции изменения рецептивности экстремально тонкого эндометрия ассоциируют с отклонениями в образовании широкого спектра паракринных и аутокринных регуляторов эндометриального гомеостаза (Краснопольская К.В., Ершова И.Ю. и др., 2016). Известно, что многие из образуемых эндометрием соединений выступают в роли лигандов и обладают способностью связываться со специфическими рецепторами клеточных поверхностей, выступая в качестве сигнальных молекул, управляющих уровнем вторичных мессенджеров (системой циклических нуклеотидов, G-белков), регулирующих функции клеток внутренней оболочки матки. Полагают, что биологически активные субстанции эндометриального происхождения могут играть решающую роль во взаимодействии эмбриона с маткой за счет регуляции экспрессии проадгезивных и контрадгезивных протеинов. К настоящему времени накоплены доказательства того, что во взаимодействии эндометрия и эмбриона важную роль играют (Almae S. et al., 2014; Cakmak H. et al., 2011):

- многочисленные цитокины, управляющие процессами жизнеобеспечения клеток эндометрия и поддержания их функциональной активности: интерлейкины-1, -6, -11; лейкемия-ингибирующий фактор (*leukemia inhibitory factor* — LIF), гипоксия-индуцибельный фактор (*hypoxia-inducible factor* — HIF);

- разные типы молекул адгезии (интегрины, кадгерины, селектины);
- гликопротеиды (муцины, гликоделин А);
- ангиогенные стимуляторы и ростовые факторы: сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР) и др;
- ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1);
- матриксные металлопротеиназы (ММР) и их тканевые ингибиторы (ТИМР);
- продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины);
- продукты окислительного стресса (реактивные соединения кислорода, пероксинитриты);
- белок Ki-67.

В ранней секреторной фазе (то есть в периоде, эволюционно предопределенном для имплантации) кумулятивный эффект всех этих субстанций направлен на запуск слабо выраженной воспалительной реакции и повышение проницаемости сосудов эндометрия. Такого рода изменения во внутренней оболочке матки служат облегчению первоначального взаимодействия эмбриона с эндометрием. В последующем под влиянием проадгезивных агентов достигается надежное удерживание прикрепившейся бластоцисты, а ангиогенные стимуляторы обеспечивают адекватную васкуляризацию рецептивного эндометрия, обеспечивающую необходимые условия для нормального развития эмбриона.

При попытках найти патофизиологическое объяснение снижению рецептивных свойств экстремально тонкого эндометрия было установлено, что выраженное истончение слизистой оболочки матки ассоциируется с высоким сопротивлением кровотоку в маточных сосудах. В связи с этим высказывается предположение, что вызванное первоначально теми или иными причинами (например, торпидным воспалением при ХЭ) высокое сопротивление кровотоку в радиальных артериях матки может тормозить образование сосудисто-эндотелиального фактора роста и других ангиогенных факторов, что приводит к бедному сосудобразованию и в дальнейшем еще больше уменьшает сосудистый кровоток в эндометрии. Возникающий таким образом

порочный круг приводит к формированию тонкого эндометрия, причем при снижении его толщины до экстремально низких значений (5 мм и менее) создаются предпосылки для учащения отклонений в метаболизме многочисленных биологических субстанций, контролирующих эндометриальный гомеостаз и определяющих возможность успешной имплантации бластоцисты.

В последние годы при изучении рецептивности эндометрия, повышенный интерес проявляется к изучению экспрессии определенных генов и их влиянию на уровень транскрибируемых этими генами белков (геномика). На основании этих наблюдений, в частности, был создан диагностический метод, получивший название *Endometrial Receptive Array (ERA)*, предусматривающий молекулярно-генетическое исследование биоптата эндометрия на предмет экспрессии сразу 238 генов. Рекомендуемый к определению массив генов (представленных в одном генетическом чипе) выбран разработчиками метода на основе предварительно проведенного анализа диагностической значимости каждого из предлагаемых к оценке генов. Разработанный таким образом метод, по мнению его авторов, позволяет подтвердить наличие удовлетворительной рецептивности в конкретном образце эндометрия со специфичностью 88% и чувствительностью 99%.

У женщин с тонким эндометрием применение для оценки рецептивности эндометрия технологии ERA показало, что существует прямая связь между степенью уменьшения толщины прегравидарного эндометрия и возрастанием частоты больных с отклонениями описанного теста. При этом также было отмечено, что регистрируемые у пациенток с экстремально тонким эндометрием изменения уровней экспрессии отдельных генов носят множественный и разнонаправленный характер, что указывает на полиморфность отклонений в эндометриальном гомеостазе при его выраженном отставании в развитии.

В литературе также обсуждается влияние на процесс имплантации уровня экспрессии в эндометрии генов *Ced-3*, *Ced-4*, *Bcl-2*, *Bax*, *Fas*, фактора некроза опухоли альфа, которые регулируют баланс между апоптозом и пролиферацией. Установлено, что максимальная активность апоптоза отмечается в норме в эпителиальных клетках эндометрия в

местах тесного контакта с бластоцистой. Апоптоз эпителиальных клеток эндометрия является важным механизмом, позволяющим эмбриону преодолевать эпителий эндометрия, в результате чего достигается непосредственный контакт трофобласты с базальной мембраной и становится возможна стромальная инвазия. Соответственно, при нарушениях экспрессии перечисленных выше генов, спровоцированных разными причинами (в том числе отклонениями в метаболизме, вызванными экстремально низкой толщиной прегравидарного эндометрия) могут происходить сбои в механизмах регуляции апоптоза, что приводит к снижению готовности эндометрия к имплантации бластоцисты.

Другие исследователи акцентируют внимание на зависимости процесса имплантации от уровня экспрессии *НОХ*-генов, кодирующих транскрипционные факторы, контролирующие программы формирования органов и тканей. Согласно наблюдениям этих специалистов, экспрессия *НОХА-10* гена (участвующего в регуляции роста, дифференциации и рецептивности эндометрия) оказывается сниженной в период окна имплантации у пациенток с тонким эндометрием и подтвержденной безуспешностью имплантации. Предполагается, что снижение экспрессии *НОХА-10* может приводить к аномальной устойчивости (затягиванию и усилению) действия прогестерона в эндометрии, так как в норме *НОХ*-гены модулируют многие функции прогестерона. Данный механизм сохранения необычной устойчивости действия прогестерона может объяснять случаи неудачи терапии препаратами эстрогенов, которая используется для повышения толщины и рецептивности эндометрия у пациенток с тонким эндометрием и безуспешной имплантацией в анамнезе.

Таким образом, формирование экстремально тонкого эндометрия, независимо от причин, провоцирующих такое отклонение, в свою очередь порождает большое число нарушений в продукции регуляторов эндометриального гомеостаза, которые можно выявить с помощью биохимических, иммуноферментных, гистохимических и молекулярно-генетических методов. Весьма вероятно, что именно изменения уровней многочисленных субстанций, контролирующих

взаимодействие слизистой оболочки матки с эмбрионом, и является тем самым фактором, который играет решающую роль в ухудшении репродуктивных исходов при лечении бесплодия у пациенток с экстремально тонким эндометрием.