

Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы)

Л.А.Багдасарян[✉], И.Е.Корнеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о взаимосвязи между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме.

Результаты. В статье приводятся данные о взаимосвязи толщины эндометрия и частоты наступления беременностей в программах ВРТ. Наибольшее число исследований посвящено оценке взаимосвязи толщины эндометрия с частотой наступления беременности в день введения триггера овуляции. Приведены данные о существовании корреляции между толщиной эндометрия, измеренной в день введения триггера овуляции, и частотой клинической беременности, а также данные о необходимости оценки структуры эндометрия и состояния субэндометриального кровотока. Подчеркнута важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку.

Заключение. Толщина эндометрия не может быть использована в качестве аргумента для отмены цикла или отмены переноса эмбриона в полость матки. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с изучением морфологических и молекулярно-генетических характеристик эндометрия, которые в дальнейшем позволят оценить взаимосвязь между толщиной эндометрия и вероятностью наступления беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, толщина эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, тонкий эндометрий, имплантация эмбриона.

[✉]l_bagdasaryan@oparina4.ru

Для цитирования: Багдасарян Л.А., Корнеева И.Е. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (1): 113–116. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.113-116

Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review)

L.A.Bagdasaryan[✉], I.E.Korneyeva

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study is to systematically analyze the data available in the modern literature on the relationship between endometrial thickness and the frequency of pregnancy in the program of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. The review includes data from foreign and domestic articles found in PubMed on this topic.

Results. The article presents data on the relationship between the thickness of the endometrium and the frequency of pregnancy in ART programs. The greatest number of studies is devoted to the evaluation of the relationship between the thickness of the endometrium and the frequency of pregnancy on the day of the ovulation trigger. Data are presented on the existence of a correlation between the thickness of the endometrium measured on the day of the ovulation trigger and the frequency of clinical pregnancy, as well as data on the need to evaluate the structure of the endometrium and the state of subendometrial blood flow. The importance of multilayered (three-layered) endometrium as a prognostic marker of success in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the ovum is emphasized.

The conclusion. The thickness of the endometrium can not be used as an argument for canceling the cycle or abolishing embryo transfer to the uterine cavity. Further studies in this direction are needed with a study of the morphological and molecular genetic characteristics of the endometrium, which in the future will allow us to evaluate the relationship between the thickness of the endometrium and the probability of pregnancy.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, endometrium thickness, in vitro fertilization, thin endometrium, embryo implantation.

[✉]l_bagdasaryan@oparina4.ru

For citation: Bagdasaryan L.A., Korneyeva I.E. Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review). Gynecology. 2018; 20 (1): 113–116. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.113-116

Спустя 30 лет после внедрения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в широкую клиническую практику частота наступления беременности на начатый цикл колеблется в широком диапазоне от 8,6 до 46,2% [1]. Столь разные показатели эффективности программ, а также сопутствующие риски и затраты на лечение обосновывают необходимость поиска предикторов успешного исхода ЭКО. Известно, что возраст матери и морфологическое качество эмбрионов являются важными прогностическими факторами успеха программ ЭКО. Клиническим отражением повторных неудач имплантации является отсутствие визуализации плодного яйца в полости матки после переноса хотя бы 4 эмбрионов хорошего качества в 3 свежих циклах ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, англ. – Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) или криопотоколов у женщин в возрасте до 40 лет. Однако отсутствие имплантации при переносе качественного эмбриона побуждает к обсуждению ряда вопросов, ответы на которые еще не найдены. Один из них – это определение вероятности наступления беременности в зависимости от структуры и толщины эндометрия, оцениваемого с помощью трансвагинального

ультразвукового исследования (УЗИ) в циклах овариальной стимуляции. В настоящее время результаты исследований в этом направлении крайне противоречивы ввиду отсутствия четкого определения «тонкого эндометрия».

Имплантация эмбриона в полость матки – сложный многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов, успешность которых зависит не только от исходного состояния эндометрия, но и от качества эмбриона [2]. Под влиянием эстрогенов и прогестерона в эндометрии происходят циклические изменения, необходимые для создания состояния рецептивности к имплантирующейся бластоцисте. Эти изменения зависят не только от гормональных, локальных ауто- и паракринных факторов, но и от эмбриональных сигналов, что приводит к синхронизации развития эмбриона и эндометрия [3].

Фундаментальные исследования, направленные на поиск разных подходов к решению проблем повторных неудач имплантации путем улучшения рецептивных свойств эндометрия, продолжают. Согласно современным представлениям рецептивность эндометрия оценивают в середине лютеиновой фазы менструального цикла, что соответствует 6–8-му дню от овуляторного пика лютеинизирующего гор-

мона. Факторы роста, цитокины, пиноподии, молекулы клеточной адгезии, а также толщина эндометрия являются наиболее изученными маркерами «окна имплантации».

В литературе продолжают обсуждаться фертильные возможности женщин с так называемым тонким эндометрием, однако термин этот не унифицирован, и разные ученые подразумевают под ним разную толщину слизистой оболочки тела матки и, соответственно, приводят разную частоту встречаемости этого состояния [4].

Понятие тонкого эндометрия было впервые применено Y.Gonen в 1989 г., который описал его как эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной – начале секреторной фазы менструального цикла. Это определение было введено в связи с выявленной связью между недостаточной толщиной эндометрия и бесплодием или невынашиванием беременности [5].

В исследовании M.Kehila и соавт. показано, что шансы на наступление беременности при индукции овуляции в 3 раза выше, если эндометрий имел толщину более 12 мм [6].

В программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в качестве неинвазивного диагностического метода определения толщины и структуры эндометрия широко используется ультразвуковой мониторинг.

Толщину эндометрия при УЗИ определяют как минимальное расстояние между передней и задней стенками миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки.

УЗИ – неинвазивный метод, позволяющий оценивать рецептивность эндометрия по толщине эндометрия и эхогенности ткани [7]. Толщина («ультразвуковая») эндометрия составляет от 1 до 4 мм в фазе ранней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фолликулярной фазы и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу менструального цикла.

Помимо толщины при УЗИ можно оценить структуру эндометрия и состояние субэндометриального кровотока. Эндометрий при УЗИ имеет трехслойную структуру и состоит из: центральной эхогенной линии, соответствующей полости матки; внешних линий, соответствующих базальному слою эндометрия; относительно гипозоногенной области между двумя внешними линиями и центральной линией, соответствующей функциональному слою эндометрия.

Оценка комбинированного влияния толщины и структуры эндометрия в день введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на клинический исход лечения проведена в 2896 циклах ЭКО/ИКСИ S.Chen и соавт. Авторы показали, что даже в случае толщины эндометрия менее 7 мм и наличия трехслойной структуры частота наступления беременности составила 24,4%. При величине эндометрия 7–14 мм и отсутствии трехслойности частота наступления беременности не уменьшалась, но значительно увеличилось количество самопроизвольных выкидышей [8, 9].

Многие исследователи подчеркивают важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в программах ЭКО/ИКСИ [10].

Не только измерение толщины эндометрия и ультразвуковая картина эндометрия, но и измерения маточного кровотока могут обладать прогностической ценностью в отношении имплантации. Для оценки кровотока в сосудах матки и эндометрия используют цветовое картирование и спектральную доплерометрию. Оценивая маточную гемодинамику, особое внимание обращают на степень и симметрию васкуляризации миометрия, визуализацию всех последовательных ветвей сосудистого дерева матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий), наличие как систолической, так и диастолической составляющей кровотока в исследуемых сосудах, величину показателей углозависимых индексов кривых скоростей кровотока: пульсационного индекса, индекса резистентности, систоло-диастолического соотношения [11].

Адекватная структура и толщина эндометрия в период «окна имплантации» считается одним из основных требований для успешного наступления беременности в программах ВРТ. Однако значение прогностической роли толщины эндометрия, а также его пороговое значение, опре-

деляющее эффективность имплантации, до сих пор являются спорным вопросом.

Внедрение в широкую клиническую практику ВРТ инициировало проведение исследований, посвященных взаимосвязи между толщиной эндометрия и эффективностью ЭКО. Так N.Noyses и соавт. сообщили, что у пациенток в программе ЭКО эндометрий 3 мм и менее встречался в 3,1% случаев, тогда как эндометрий менее 7 мм встречался в 12,8% случаев [12].

Y.Shufaro и соавт. сообщили, что у 0,9% пациенток, проходящих лечение методом ЭКО, неоднократно регистрируют тонкий эндометрий менее 7 мм [13].

Продолжается дискуссия о значении толщины эндометрия в качестве предиктора наступления беременности у пациенток программ ВРТ. Отсутствие такой взаимосвязи показано в некоторых исследованиях [14, 15].

Толщина эндометрия, измеряемая в программах ВРТ, зависит от дня менструального цикла, используемого протокола стимуляции суперооуляции с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), схем стимуляции и дозы вводимых лекарственных средств. Мнения ученых относительно значимости этого показателя неоднозначны ввиду того, что в проведенных исследованиях толщину эндометрия оценивали в разные дни различных программ ВРТ. Пытаясь определить оптимальную толщину эндометрия в качестве предиктора наступления успешной беременности в стимулированных циклах, измерения М-эхо проводили в день введения триггера овуляции, в день проведения трансвагинальной пункции яичников и в день переноса эмбрионов. Так, толщина эндометрия, измеряемая в день трансвагинальной пункции яичников, не оказалась надежным предиктором зачатия [16].

Наибольшее число исследований в доступной литературе посвящено оценке взаимосвязи толщины эндометрия с частотой наступления беременности в день введения триггера овуляции. Так, в исследовании G.Vozdag и соавт. прослежен лучший клинический результат у пациенток с величиной М-эхо более 14 мм в день введения ХГЧ [17].

R.Fang и соавт. оценивали взаимосвязь толщины эндометрия в день введения триггера овуляции на частоту наступления беременности в программе ЭКО/ИКСИ. Авторы разделили 756 циклов на 3 группы: 1-я (М-эхо<8 мм), 2-я (М-эхо 8–14 мм), 3-я (М-эхо>14 мм). Наименьшие показатели наступления клинической беременности были отмечены у пациенток 1-й группы по сравнению с данными женщин 2 и 3-й групп ($p<0,001$), в то время как число ранних репродуктивных потерь и многоплодной беременности в группах значимо не различалось [16].

Прогностическое значение толщины эндометрия как предиктора наступления беременности изучено X.Yuan и соавт. у 8690 женщин, проходивших лечение в 10 787 свежих циклах ЭКО/ИКСИ. Сравнительный групповой анализ (1-я группа – М-эхо<8 мм, 2-я – М-эхо 8–11 мм, 3-я – М-эхо 11–15 мм, 4-я – М-эхо>15 мм) продемонстрировал статистически значимые различия по частоте наступления беременности; $p<0,001$ (23,0, 37,2, 46,2 и 53,3%), по коэффициенту рождаемости (63,3, 72,0, 78,1, 80,3%), числу спонтанных аборт (26,7, 23,8, 19,9, 17,5%) и количеству внематочных беременностей (10,0, 4,3, 2,1, 2,2%) соответственно. Анализ логистической регрессии показал, что толщина эндометрия является одной из независимых переменных, прогнозирующих клиническую беременность (относительный риск – ОР 1,097, $p<0,001$), живорождение (ОР 1,078, $p<0,001$), спонтанный аборт (ОР 0,948, $p<0,001$) и внематочную беременность (ОР 0,851, $p<0,001$) [17].

Аналогичные данные получены в ретроспективном когортном исследовании 2106 циклов в протоколах с антагонистами ГнРГ Y.Wu и соавт. Авторы сделали вывод о существовании корреляции между толщиной эндометрия, измеренной в день введения триггера овуляции, и частотой клинической беременности. Так, при толщине эндометрия менее 7 мм беременность наступила в 17,28% случаев ($p<0,005$) по сравнению с аналогичным показателем при толщине эндометрия более 7 мм. В то же время частота клинической и прогрессирующей беременности оказалась самой высокой в группе женщин с величиной М-эхо>14 мм, но значимо не

отличалась от данных при толщине эндометрия от 8 до 14 мм [19].

Американские исследователи E.Dix и J.Check [4] измеряли толщину эндометрия у 35 пациенток в протоколах овариальной стимуляции и в криопротоколах. Авторы описали тонкий эндометрий как эндометрий с толщиной менее 6 мм и указали, что частота наступления беременности и родов у таких женщин составляла 8,5 и 5,7% соответственно.

Z.Vu и соавт. оценивали взаимосвязь между толщиной эндометрия в день переноса эмбрионов и частотой наступления беременности в циклах переноса размороженных эмбрионов. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 2997 пациенток. Частота наступления клинической беременности возросла с 33,4% у пациенток с толщиной эндометрия 8 мм до 45,4% при толщине 14 мм [20].

N.Ma и соавт. в ретроспективном анализе 9952 циклов с переносом эмбрионов на стадии бластоцисты обнаружили четкую взаимосвязь между толщиной эндометрия в день введения ХГЧ и частотой беременности [21]. Так, беременность наступила у 38,57% женщин с толщиной эндометрия менее 8 мм, у 55,04% пациенток с эндометрием 9–14 мм и у 64,32% женщин с толщиной эндометрия 15 мм и более. Частота живорождений составила 38,57, 55,04, и 54,55% соответственно. Проведя многомерный анализ методом логистической регрессии после корректировки данных по возрасту женщин, индексу массы тела и толщине эндометрия, авторы сделали вывод о влиянии величины эндометрия в день введения ХГЧ на показатели живорождения, клинической и эктопической беременностей.

Сравнительная оценка восприимчивости эндометрия в 712 протоколах с разными аналогами ГнРГ (403 в группе с агонистами ГнРГ и 309 в группе с антагонистами ГнРГ) была проведена R.Orvieto и соавт. Частота наступления беременности на цикл составила 31,3 и 24,6% соответственно. Эта разница была статистически значимой ($p<0,05$), несмотря на более старший возраст женщин в группе с агонистами ($p<0,04$). Пациентки этой группы имели более высокую концентрацию эстрадиола в день введения ХГЧ ($2,194\pm 1,046$ пг/мл против $1,859\pm 0,56$ пг/мл; $p<0,001$) и большую толщину эндометрия ($11,2\pm 2,4$ мм против $10,6\pm 2,0$ мм соответственно; $p<0,002$). В дискуссии к статье авторы обсуждают возможный ингибирующий эффект антагониста ГнРГ на клеточный цикл, вероятно, связанный с уменьшением синтеза факторов роста, а также позитивное влияние агониста ГнРГ, благоприятный эффект которого связывают с возможностью секреции ранним эмбрионом эндогенного агониста ГнРГ, в то время как отсутствие продукции агониста ГнРГ связано с нарушенной имплантацией [22].

K.Richter и соавт. оценивали различия по частоте наступления беременности у женщин с толщиной эндометрия менее 9 и более 16 мм после переноса 2 эмбрионов в свежих циклах ЭКО. Клинические показатели беременности составили 53% среди пациенток с толщиной эндометрия менее 9 мм, до 77% – среди пациенток с толщиной эндометрия 16 мм. Множественный анализ логистической регрессии показал значительное влияние возраста, качества эмбриона и толщины эндометрия как на показатели клинической беременности, так и на рождаемость. Также наблюдалась незначительная тенденция к снижению частоты спонтанной потери беременности с увеличением толщины эндометрия [23].

Кохрановский обзор 2011 г. завершил дискуссию о сравнительной эффективности программ ЭКО/ИКСИ в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ. Проведя анализ 45 рандомизированных клинических исследований с объемом выборки 7511 пациенток, авторы показали равную частоту наступления клинической беременности и рождения живых детей независимо от используемого аналога ГнРГ и его влияния на эндометрий [24].

Этиологические факторы, участвующие в формировании тонкого эндометрия, разнообразны. Причиной атрофического эндометрия чаще всего являются повторные выскабливания полости матки при неудачных беременностях, приводящие в ряде случаев к формированию внутри-

маточных синехий на фоне хронического воспаления. Показана обратная коррелятивная зависимость между толщиной эндометрия и количеством прерываний беременности в анамнезе [25].

Возможность развития патологической атрофии на фоне хронического эндометрита определяется сдвигом равновесия между двумя разнонаправленными процессами – пролиферацией и апоптозом клеток эндометрия. Хронический эндометрит – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки [26]. Клиническая картина хронического эндометрита очень неспецифична и практически не зависит от этиологического инфекционного фактора. Основными симптомами хронического эндометрита, как правило, являются бесплодие и невынашивание беременности, а для 1/3 женщин характерны нарушения менструального цикла [27]. В то же время известно, что на фоне хронического эндометрита возможно не только успешное наступление беременности в цикле ЭКО, но и своевременные роды [28].

Однако нельзя отрицать вероятность снижения частоты имплантации на фоне хронического воспалительного процесса [10], хотя последний не всегда является значимой причиной нарушения репродуктивной функции [29]. Но при наличии тонкого эндометрия, вероятно, именно этот патологический процесс определяет снижение рецептивности.

При обследовании 120 женщин с бесплодием Е.Ю.Волкова и соавт. [30] показали, что иммуноморфологическая картина тонкого эндометрия в 67,8% случаев характеризовалась признаками хронического эндометрита: очаговым склерозом стромы (25%), сочетанием этих изменений с лимфоидной и плазмоцитарной инфильтрацией (28,6%), обеднением сосудистой рисунка, снижением экспрессии фактора ингибирования лейкоза (LIF), уменьшением количества пиноподий. Экспрессия LIF в эпителии была напрямую взаимосвязана с плотностью сосудов эндометрия и количеством пиноподий. Нарушения гемодинамики на всех уровнях маточного кровотока регистрировались у всех пациенток с тонким эндометрием, а наиболее показательными параметрами явились увеличение пульсационного индекса в маточных, базальных, радиальных и спиральных артериях.

Однако не всегда тонкий эндометрий формируется на фоне хронического воспаления. У женщин с синдромом поликистозных яичников истончение эндометрия связывают с изменением соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов. Преждевременная недостаточность яичников сопровождается тонким эндометрием вследствие дефицита эндогенных эстрогенов [31].

В литературе имеются исследования, которые доказывают взаимосвязь ангиогенеза и толщины эндометрия [32].

Некоторые итоги в этом направлении были подведены K.Annemieke и соавт. [33] в исследовании 2014 г. Целью этого первого систематического обзора и метаанализа явилась оценка взаимосвязи толщины эндометрия с вероятностью наступления беременности в программе ЭКО/ИКСИ. В общей сложности было проанализировано 1170 статей, из них 22 исследования включены в обзор и метаанализ. Вероятность наступления клинической беременности у женщин с эндометрием менее 7 мм оказалась значительно ниже, чем в группе женщин с толщиной эндометрия более 7 мм [23,3% против 48,1%, ОР 0,42 (95% доверительный интервал 0,27–0,67)]. Тем не менее авторы указывают, что толщина эндометрия не может быть использована в качестве предиктора наступления беременности и обращают внимание на неоднородность анализируемых исследований, а также вмешивающихся факторов при проведении мета-регрессионного анализа, в числе которых возраст женщин и количество полученных ооцитов. По их мнению, остается непонятным отсутствие статистически значимой взаимосвязи между тонким эндометрием и наступлением беременности. Во всех работах, включенных в

настоящий обзор, отсутствует гистологическая верификация тонкого эндометрия. Еще одним из ограничений данного анализа явилось отсутствие четких критериев тонкого эндометрия. Путем построения ROC-кривой была принята точка отсечения 7 мм, однако авторы считают неправильным использовать этот показатель как критерий отличия тонкого и нормального эндометрия. В заключение авторы указывают, что проведенные исследования не позволяют достоверно прогнозировать возможность наступления беременности у женщин с толщиной эндометрия 7 мм и менее, хотя такая тенденция существует. На данном этапе нецелесообразно считать толщину эндометрия единственным аргументом для отмены переноса эмбриона в полость матки ввиду противоречивости имеющихся на данный момент исследований. Необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи толщины эндометрия и рецентивности с изучением морфологических и молекулярно-генетических характеристик эндометрия, которые в дальнейшем позволят оценить влияние значения толщины эндометрия на частоту наступления беременности.

Литература/References

1. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLD, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*.
2. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Vijver A et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017; 8: 1–9.
3. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol* 2011; 210 (1): 5–14.
4. Dix E, Check JH. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37: 15–6.
5. Gonen Y, Casper R, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52 (3): 446–50.
6. Kebila M, Kebaili S, Bougmiza I et al. Endometrial thickness in *in vitro* fertilization. A study of 414 cases. *Tunis Med* 2010; 88 (12): 928–32.
7. Check J. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options – part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38 (3): 197–200.
8. Chen S, Wu F, Luo C et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 24: 30.
9. Шнейдерман МГ. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2014; 3: 67–71. / Shneiderman MG. Problema tonkogo endometriia: vozmozhnosti kombinirovannogo negormonal'nogo lecheniia pri podgotovke k protsedure ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniiia. *Gynecology*. 2014; 3: 67–71. [in Russian]
10. Casper R. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011; 96: 519–21.
11. Khan M, Shaikh A, Ratmani R. Ultrasonography and Doppler Study to Predict Uterine Receptivity in Infertile Patients Undergoing Embryo Transfer. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66 (Suppl. 1): 377–82.
12. Noyes N, Liu H, Sultan K et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in *in-vitro* fertilization. *Human Reprod* 1995; 10: 919–22.
13. Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Ass Reprod Genet* 2008; 25: 421–5.
14. Corbacioğlu A, Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009; 36 (3): 145–7.
15. Meybodi M, Afkhami-Ardekani M, Rasbidi M et al. Prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in type 2 diabetic patients in Iran. *Pak J Biol Sci* 2008; 11 (18): 2274–7.
16. Fang R, Cai L, Xiong F et al. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (6): 473–6.
17. Bozdag G, Esinler I, Yarali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome. *J Reprod Med* 2009; 54 (5): 303–11.
18. Yuan X, Saravelos S, Wang Q et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016; 33 (2): 197–205.
19. Wu Y, Gao X, Lu X et al. Endometrial thickness affects the outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 96.
20. Bu Z, Wang K, Dai W et al. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (7): 524–8.
21. Ma N, Chen L, Dai W et al. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15 (1).
22. Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (6): 409–14.
23. Richter K, Bugge K, Bromer J, Levy M. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of *in vitro* fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 53–9.
24. Van Wely M, Kwan I, Burt AL et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*.
25. Azumaguchi A, Henmi H, Obnishi H et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (3): 523–9.
26. Плужникова ТА, Комаров ЕК. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщины с невынашиванием беременности в анамнезе. *Проблемы репродукции*. 2012; 6: 30–3. / Pluzhnikova TA, Komarov EK. Diagnostika i lechenie khronicheskogo endometrita u zhenshchiny s nevynashivaniem beremennosti v anamneze. *Problemy reprodukcii*. 2012; 6: 30–3 [in Russian]
27. Алимова ОА. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2011. / Alimova OA. Kliniko-morfologicheskaiia kharakteristika khronicheskogo endometrita razlichnoi etologii. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. Cheliabinsk*, 2011. [in Russian]
28. Fatemi H, Popovic-Todorovic B, Amercyck L et al. *In vitro* fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 12–93.
29. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66 (5): 410–5.
30. Волкова ЕЮ., Корнеева ИЕ., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецентивности эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2012; 18 (2): 57–62. / Volkova EYu., Korneeva IE., Silant'eva ES. Rol' matochnoi gemodinamiki v otsenke retseptivnosti endometriia. *Problemy reprodukcii*. 2012; 18 (2): 57–62. [in Russian]
31. Shen M, Wang C, Chen C, Tzeng C. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39 (5): 1092–4.
32. Affer J, Happel L, Ditttrich R et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77 (7): 756–64.
33. Kasius A, Smit J, Torrance H et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (4): 530–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Багдасарян Лилит Александровна – аспирант 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АПН им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: l_bagdasaryan@oparina4.ru
Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр. 1-го гинекологического отделения «НМИЦ АПН им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: irina.korneeva@inbox.ru