

Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием

Н.Ф.Абдурахманова^{✉1}, А.Д.Гвоздева², М.М.Зиганшина¹, Н.В.Долгушина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

✉abd.nigora@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достаточно высока, но у пар с повторными неудачными попытками программ ВРТ вероятность наступления беременности прогрессивно снижается с каждой последующей попыткой. Эндометрий недостаточной толщины является частой причиной снижения возможности наступления беременности. Однако данные о прогностической ценности этого значения в программах ВРТ противоречивы. Ряд исследователей не находят корреляции между толщиной эндометрия и исходами программ ВРТ. Другие исследователи выявили статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в циклах ВРТ.

Цель. Оценить влияние «тонкого» эндометрия на частоту наступления беременности в программах ВРТ.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 154 пары, обратившиеся для лечения бесплодия в программах ВРТ. Пациентки были стратифицированы на группы в зависимости от наступления беременности: 1-я группа (n=43) – беременность наступила, 2-я группа (n=111) – беременность не наступила. Далее была выявлена пороговая толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования, которая влияла на наступление беременности, и сформированы дополнительные две группы: 3-я группа (n=85) – пациентки с «тонким» эндометрием, 4-я группа (n=69) – пациентки с нормальной толщиной эндометрия.

Результаты. Пороговый уровень толщины эндометрия, при котором вероятность наступления беременности, а также достоверность модели и площадь под кривой (AUC) были максимальными, составил 8,0 мм (AUC=86,7%, чувствительность – 97,7%, специфичность – 75,7%). Скорректированное отношение шансов наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия с учетом полученных blastocysts отличного качества составило 9,1 (95% доверительный интервал 4,3–19,3). Факторами, оказывающими влияние на толщину эндометрия, были полипы эндометрия с полипэктомией и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, что, несомненно, связано с воспалительным генезом поражения эндометрия.

Выводы. «Тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, «тонкий» эндометрий, толщина эндометрия, хронический эндометрит.

Для цитирования: Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. Гинекология. 2019; 21 (1): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232

Original Article

The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium

Nigora F. Abdurakhmanova^{✉1}, Anna D. Gvozdeva², Marina M. Ziganshina¹, Nataliya V. Dolgushina¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 15a, 3-ia Cherepkovskaja st., Moscow, 121552, Russian Federation

✉abd.nigora@yandex.ru

Abstract

Relevance. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs is quite high, but for couples who have already had failed attempts of ART programs the likelihood of getting pregnant decreases with each subsequent attempt. Low endometrial thickness is a common cause of a decline in a possibility of getting pregnant. However, data on predictive value of this index in ART programs are contradictory. Some researchers do not find a correlation between the endometrium thickness and ART programs outcomes. Other researchers revealed a statistically significant relationship between endometrium thickness and pregnancy rate in ART cycles.

Aim. To evaluate an effect of “thin” endometrium on pregnancy rate in ART programs.

Materials and methods. 154 couples who applied for infertility treatment in ART programs were included in this prospective study. The patients were stratified into groups depending on whether a pregnancy to occur: Group 1 (n=43) – pregnancy occurred and Group 2 (n=111) – pregnancy did not occur. Then the endometrial thickness threshold determining pregnancy occurrence was identified by ultrasound and two additional groups were formed: Group 3 (n=85) – patients with “thin” endometrium, Group 4 (n=69) – patients with normal endometrial thickness.

Results. The endometrial thickness threshold at which pregnancy probability, as well as the model and area under the curve (AUC) reliability were maximum, was 8.0 mm (AUC=86.7%, sensitivity – 97.7%, specificity – 75.7%). The adjusted odds ratio of pregnancy occurrence depending on endometrial thickness given the excellent quality blastocysts obtained, was 9.1 (95% confidence interval 4.3–19.3). Factors affecting endometrial thickness were endometrial polyps with polypectomy and spontaneous miscarriages in anamnesis that was undoubtedly associated with an inflammatory genesis of endometrial damage.

Conclusions. “Thin” endometrium plays a negative role in ART programs reducing pregnancy likelihood by 9.1 times.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, “thin” endometrium, endometrial thickness, chronic endometritis.

For citation: Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium. Gynecology. 2019; 21 (1): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232

Актуальность

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достаточно высока, однако у пар с повторными неудачными попытками программ ВРТ вероятность наступления беременности прогрессивно снижается с каждой последующей попыткой.

Для достижения желанной беременности необходимо сочетание двух факторов: кариотипически нормального эмбриона отличного качества и хорошей рецептивности эндометрия с высоким потенциалом имплантации эмбриона. Эндометрий недостаточной толщины является частой причиной снижения возможности наступления бере-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациенток 1 и 2-й групп Table 1. Clinical and laboratory data of group 1 and group 2 patients			
Параметр	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=111)	p-уровень
Возраст женщин, лет*	32,3±3,4	32,7±3,8	0,5393
Возраст мужчин, лет*	34,1±4,0	35,1±5,3	0,2516
ИМТ, кг/м ² *	21,5±2,5	22,3±2,7	0,1000
Длительность бесплодия, годы*	5,5±3,5	5,9±4,0	0,6084
Хронический сальпингоофорит**	18 (41,6%)	47 (42,3%)	0,9566
Аденомиоз**	3 (6,9%)	14 (12,6%)	0,3167
Миома матки**	8 (18,6%)	25 (22,5%)	0,5950
Полипы эндометрия в анамнезе**	6 (13,9%)	33 (29,7%)	0,0434
Число беременностей***	1 (0–2)	1 (0–1)	0,2899
Число родов***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8425
Число попыток ЭКО или ИКСИ в анамнезе***	0 (0–1)	0 (0–1)	0,9800
ФСГ, мЕд/мл*	7,3±1,7	6,8±1,8	0,1251
Антимюллеров гормон, нг/мл*	3,9±3,4	3,6±3,2	0,5192
Длительность стимуляции, дни*	8,9±0,8	8,8±1,1	0,6209
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1360,1±344,1	1366,3±392,2	0,9281

Здесь и далее в табл. 2, 3: *данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-тест; **данные представлены как абсолютные числа и %, χ^2 -тест; ***данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни.
Here and hereafter in the table 2, 3: *data are presented as mean ± standard deviation, t-test; **data are presented as absolute numbers and %, χ^2 -test; ***data are presented as medians with inter-quartile range, Mann–Whitney.

менности [1–3]. В 1989 г. Y.Gonen и соавт. впервые предложили использовать пороговую толщину эндометрия как прогностический критерий для возможного развития беременности в естественном цикле [4]. С этого времени понятие минимальной толщины эндометрия стало широко использоваться разными исследователями. Считается, что толщина эндометрия менее 6–8 мм в период окна имплантации значительно уменьшает шансы на продуктивное зачатие [2, 3, 5]. Однако данные о прогностической ценности этого значения в программах ВРТ противоречивы. Ряд исследователей не находят корреляции между толщиной эндометрия и исходами программ ВРТ [6–8]. Другие исследователи выявили статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в циклах ВРТ [9, 10].

Цель исследования – оценить влияние «тонкого» эндометрия на частоту наступления беременности в программах ВРТ.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были отобраны 154 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2016 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению программ ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, возраст пациенток от 18 до 40 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: наличие противопоказаний к ВРТ, выраженная патоспермия у партнера, использование донорских гамет или сурrogатного материнства, «бедный» ответ на овариальную стимуляцию, отсутствие blastocyst отличного качества, а также развитие осложнений ВРТ в изучаемом цикле.

Пациентки были стратифицированы на две группы: 1-я группа (n=43) – пациентки, у которых беременность наступила, 2-я группа (n=111) – беременность не наступила.

Перед включением в программу ВРТ все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [11]. Также всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определена толщина эндометрия в окно имплантации – во время переноса эмбриона (ПЭ).

Овариальная стимуляция проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или комбинированного препарата рекомбинантного ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Триггер овуляции вводился при наличии лидирующего фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовали препарат хорионического гонадотропина (ХГ) в дозе 8000–10 000 МЕ. Трансвагинальная пункция яичников (ТВП) осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции.

Оплодотворение ооцитов у всех пациенток осуществлялось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Показаниями к ИКСИ у наблюдаемых пациентов были субфертильная сперма у партнера и низкая частота оплодотворения в предыдущей программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Морфологическую оценку эмбрионов проводили на 5-е сутки после ТВП, согласно классификации D.Gardner и соавт. [12].

ПЭ в полость матки осуществлялся на 5-е сутки после ТВП в «свежем» цикле. В полость матки переносили одну blastocyst лучшего качества. Ведение посттрансферного периода осуществлялось по единому протоколу.

При наличии подъема уровня сывороточного β -ХГ через 14 дней после ПЭ в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при ультразвуковой визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после ПЭ – клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста или теста Манна–Уитни для сравнения средних величин. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было скорректированное по конфаундерам отношение шансов (ОШ_{корр}), рассчитанное с помощью метода логистической регрессии. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Средний возраст и ИМТ пациенток не различались в группах сравнения ($p > 0,05$). Между группами не было выявлено различий в менструальной функции, паритете, гра-

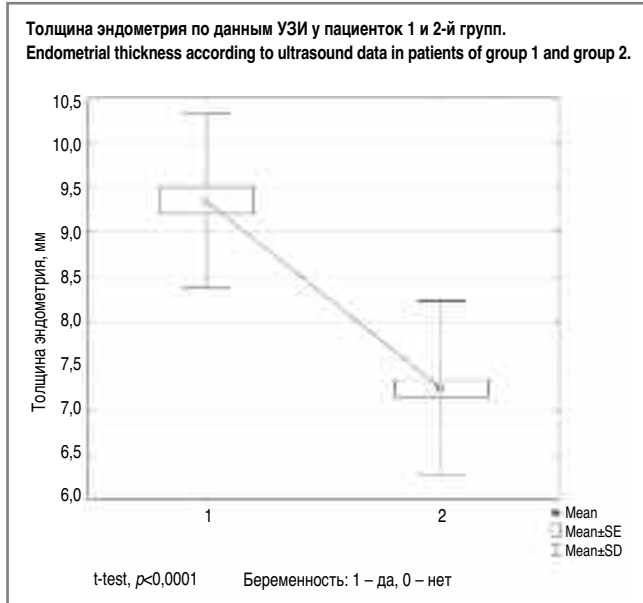
видарности, параметрах гормонального исследования, гинекологической и соматической заболеваемости за исключением значимо большей доли полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, которая наблюдалась в 2,1 раза чаще у пациенток с наступившей беременностью ($p=0,0434$). При оценке особенностей овариальной стимуляции в группах сравнения не было отмечено различий в суммарной дозе гонадотропинов (ГТ), длительности стимуляции, а также виде препарата для овариальной стимуляции (табл. 1).

При проведении УЗИ не было выявлено значимых отличий в параметрах размеров матки, объемов яичников и количестве антральных фолликулов, определяющих овариальный резерв. При этом отмечалось, что у пациенток с наступившей в результате ПЭ беременностью была значимо большая толщина эндометрия ($9,3\pm 0,9$ мм) по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила ($7,2\pm 0,9$ мм), $p<0,0001$ (см. рисунок).

Параметры сперматогенеза, оогенеза и эмбриогенеза были сопоставимы в двух группах, за исключением большего числа blastocyst отличного качества у пациенток с наступившей беременностью (табл. 2).

С помощью метода логистической регрессии при проведении однофакторного анализа был выявлен пороговый уровень толщины эндометрия, при котором вероятность наступления беременности, а также достоверность модели и площадь под кривой (AUC) были максимальными, который составил 8,0 мм (AUC – 86,7%, чувствительность – 97,7%, специфичность – 75,7%).

Затем был проведен многофакторный анализ, учитывающий возможный конфаундер – число полученных blastocyst отличного качества. С помощью метода логистической регрессии было выявлено, что ОШ_{кор} наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия с учетом полученных blastocyst отличного качества составило 9,1 (95% доверительный интервал – ДИ 4,3–19,3).



На основании выявленной пороговой толщины эндометрия пациентки были разделены на две группы: пациентки с толщиной эндометрия менее 8 мм (с «тонким» эндометрием, 3-я группа, $n=85$) и пациентки с эндометрием равным или более 8 мм (с нормальным эндометрием, 4-я группа, $n=69$).

Были проанализированы клиничко-лабораторные данные пациенток в двух группах сравнения. Пациентки двух групп не отличались по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, паритету и gravidности, параметрам гормонального исследования, гинекологической и соматической заболеваемости за исключением

Таблица 2. Характеристика полученных гамет и эмбрионов у пациенток 1 и 2-й групп
Table 2. Characteristics of gametes and embryos obtained from group 1 and group 2 patients

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=111)	p-уровень
Средний уровень фертилизации*	0,91±0,13	0,88±0,18	0,3502
Нормоспермия**	30 (69,8%)	72 (64,9%)	0,4150
Среднее число зрелых ооцитов на 1 пациентку***	5 (4–8)	5 (3–8)	0,4370
Среднее число зигот на 1 пациентку***	5 (3–8)	5 (4–7)	0,3300
Среднее число blastocyst на 1 пациентку***	4 (2–6)	3 (1–5)	0,1554
Средний уровень blastуляции*	0,78±0,23	0,74±0,27	0,3756
Среднее число blastocyst отличного качества на 1 пациентку***	1 (1–3)	1 (0–2)	0,0198

Таблица 3. Клиничко-анамнестические данные пациенток 3 и 4-й групп
Table 3. Clinical and anamnestic data of group 3 and group 4 patients

Параметры	3-я группа (n=85)	4-я группа (n=69)	p-уровень
Возраст женщин, лет*	32,8±3,7	32,2±3,6	0,2898
Возраст мужчин, лет*	34,9±5,2	34,7±4,7	0,7670
ИМТ, кг/м ² *	22,4±2,8	21,7±2,4	0,1195
Хронический сальпингоофорит**	36 (42,3%)	29 (42,0%)	0,9677
Аденомиоз**	10 (11,7%)	7 (10,1%)	0,7497
Миома матки**	17 (20,0%)	16 (23,2%)	0,6315
Полипы эндометрия в анамнезе**	28 (32,9%)	11 (15,9%)	0,0158
Длительность бесплодия, годы*	5,9±4,1	5,5±3,6	0,5121
Число беременностей***	1 (0–2)	0 (0–1)	0,0177
Число родов***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8851
Число самопроизвольных выкидышей	0 (0–1)	0 (0–0)	0,0406
Число попыток ЭКО или ИКСИ в анамнезе***	0 (0–1)	0 (0–1)	0,9053
Длительность стимуляции, дни*	8,8±1,0	8,8±0,9	0,9312
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1349,8±349,2	1382,8±413,3	0,5927

значимо большей доли полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, которая наблюдалась в 2,1 раза чаще у пациенток с «тонким» эндометрием ($p=0,0158$), и более высокой гравидарности за счет большей доли самопроизвольных выкидышей в анамнезе у пациенток 3-й группы ($p=0,0406$). При сравнении вида овариальной стимуляции как возможной ятрогенной причины недостаточного роста эндометрия не было выявлено значимой разницы в виде ГТ, суммарной дозе ГТ и длительности овариальной стимуляции (табл. 3).

Обсуждение

На I этапе исследования выявлено, что на наступление беременности в программах ВРТ в отобранной группе пациенток, которая была представлена пациентками в основном раннего репродуктивного возраста, с нормальным ИМТ, невыраженным мужским фактором бесплодия, с нормальным ответом яичников на овариальную стимуляцию и получением blastocyst хорошего качества, оказывают влияние 2 фактора: число blastocyst отличного качества, которое было больше в группе пациенток с наступившей беременностью, и состояние эндометрия, что выражалось в меньшей заболеваемости полипами эндометрия и, как следствие, хроническим эндометритом в данной группе. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы. Как известно, хроническое воспаление полости матки, а также травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий могут сопровождаться снижением его рецептивности [13]. В результате воспалительной реакции в месте травмы происходит разрастание соединительной ткани, которая вызывает деформацию, а иногда облитерацию полости матки. При этом нормальный эндометрий полностью или частично подвергается атрофическим изменениям.

На II этапе исследования была определена пороговая толщина эндометрия, влияющая на наступление беременности в программах ВРТ, которая составила 8 мм. Наши данные полностью совпали с данными ряда исследователей [3]. В 1989 г. Y.Gonen и соавт. впервые применили понятие «тонкий» эндометрий, охарактеризовав им эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной – начале секреторной фазы менструального цикла [4]. В дальнейших исследованиях была отмечена связь толщины эндометрия с бесплодием и невынашиванием беременности, а позже – с эффективностью программы ЭКО [14–16]. Однако вопрос о пороговой величине, определяющей «тонкий» эндометрий, до сих пор остается спорным, составляя, по данным разных исследований, от 6 до 8 мм [17–19]. В одном из последних крупных исследований I.Miwa и соавт. (2009 г.) частота наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с эндометрием 8 мм и менее была значительно ниже, чем у пациенток с толщиной эндометрия более 8 мм (5,9% по сравнению с 22,4%) [20]. В результате проведенных работ исследователи пришли к заключению, что в клинической практике для успешной имплантации толщина эндометрия 8 мм является пороговой [21]. Кроме того, ряд исследователей получили данные о том, что на наступление беременности оказывает влияние толщина эндометрия в циклах овариальной стимуляции с последующим ПЭ в криоцикле, но не толщина эндометрия в криоцикле [2]. Другими исследователями были получены данные о том, что пороговой толщиной эндометрия в «свежем» цикле является 8 мм, тогда как в криоцикле эта величина составляет 7 мм [3]. В нашем исследовании все ПЭ проводились только в «свежем» цикле, что не позволило нам рассчитать пороговую величину толщины эндометрия при криопереносах. И все-таки, несмотря на большой пул работ, в которых было показано негативное влияние уменьшения толщины эндометрия на исходы программ ВРТ, существуют противоположные данные об отсутствии влияния толщины эндометрия на частоту наступления беременности [8].

На III этапе исследования мы проанализировали факторы, влияющие на толщину эндометрия в окне имплантации. Выявленными клинико-анамнестическими факторами были

большая доля самопроизвольных выкидышей в анамнезе и большая доля полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, что, несомненно, связано с воспалительным генезом поражения эндометрия. ОШ развития «тонкого» эндометрия в зависимости от числа самопроизвольных выкидышей в анамнезе составило 2,62 (95% ДИ 1,33–5,13), в зависимости от наличия полипов эндометрия – 2,59 (95% ДИ 1,18–5,86). Следует отметить, что сама овариальная стимуляция может быть фактором, влияющим на толщину эндометрия. В ряде исследований проводилось сравнение толщины эндометрия в зависимости от назначения и дозы вводимых ГТ. При этом авторы отмечали частое возникновение «тонкого» эндометрия в стимулированных циклах [22–26]. В нашем исследовании мы не получили таких данных. И, действительно, эти факты трудно объяснить, так как уровень эстрадиола в крови пациенток при овариальной стимуляции значительно превышает этот уровень в естественном цикле. Также есть данные литературы о влиянии нарушения функции яичников на толщину эндометрия в программах ВРТ. Так, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) происходит изменение соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в эндометрии. В исследовании K.Arraga и соавт. (2002 г.) отмечали увеличение в сыворотке крови андрогенов и экспрессии андрогеновых рецепторов [27]. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) обычно приводит к развитию «тонкого» эндометрия вследствие дефицита эстрогенов. Стандартные препараты для заместительной гормонотерапии недостаточны для обеспечения нормального объема матки, толщины эндометрия и маточного кровотока. В исследовании R.O'Donnell и соавт. (2011 г.) продемонстрировали увеличение толщины эндометрия до 5 мм после длительной (12 мес) гормонотерапии с высоким содержанием гормонов по сравнению с 3 мм при применении стандартной схемы заместительной гормонотерапии [28]. В нашем исследовании не было получено таких данных за счет строгих критериев исключения (пациентки с ПНЯ и СПКЯ не были включены в исследование). И только хроническое воспаление полости матки (полипы эндометрия), а также травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий (выскабливания полости матки во время полипэктомии и при самопроизвольном прерывании беременности) увеличивали шансы развития «тонкого» эндометрия [13].

Выводы

«Тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза. Факторами риска, повышающими в 2,6 раза шансы развития «тонкого» эндометрия и ненаступления беременности в программах ВРТ, являются хроническое воспаление полости матки (полипы эндометрия в анамнезе) и травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий (выскабливания полости матки во время полипэктомии и при самопроизвольном прерывании беременности).

Literature/References

1. Kumbak B, Erden HF, Tosun S et al. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 (1): 79–84.
2. Zhang T, Li Z, Ren X et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (4): e9689. DOI: 10.1097/MD.0000000000009689
3. Liu KE, Hartman M, Hartman A et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018; 33 (10): 1883–8. DOI: 10.1093/humrep/dey281
4. Gonen Y, Casper RF, 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.

5. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod* 1997; 12 (11): 2515–8.
6. Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S et al. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod* 1992; 7 (5): 677–80.
7. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994; 62 (4): 815–22.
8. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32 (5): 1009–18. DOI: 10.1093/humrep/dex035
9. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991; 6 (2): 232–7.
10. Check JH, Lurie D, Dietterich C et al. Adverse effect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8 (8): 1293–6.
11. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6787-Prikaz-Minzdrava-Rossii-107n->. [Prikaz Minzdrava Rossii №107n от 30 avgusta 2013 g. "O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopozkazaniikh i ogranicheniikh k ikh primeneniiu". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6787-Prikaz-Minzdrava-Rossii-107n-> (in Russian).]
12. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11 (3): 307–11.
13. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Ameryckx L et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1293.e9–1293.e11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.050.
14. Noyes N, Liu HC, Sultan K et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10 (4): 919–22.
15. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11 (7): 1538–41.
16. Weissman A, Gottlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 71 (1): 147–9.
17. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (3): 258. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2001.00502.x
18. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18 (11): 2337–41.
19. Dain L, Bider D, Levron J et al. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013; 100 (5): 1289–1295.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1966
20. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 998–1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029
21. Takasaki A, Tamura H, Taketani T et al. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment. *J Ovarian Res Bio Med Central* 2013; 6 (1): 94. DOI: 10.1186/1757-2215-6-94
22. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007; 88 (2): 432–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.010
23. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16 (10): 523–8.
24. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachai S et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287–91.
25. Isaacs JD, Wells CS, Williams DB et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996; 65 (2): 262–6.
26. Kuć P, Kuczyńska A, Topczewska M et al. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (11): 867–73. DOI: 10.3109/09513590.2010.540602
27. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002; 66 (2): 297–304.
28. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 2012; 27 (4): 1130–8. DOI: 10.1093/humrep/des004

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абдурахманова Нигора Фаруховна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: abd.nigora@yandex.ru

Гвоздева Анна Дмитриевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Зиганшина Марина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клин. иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова». E-mail: mmz@mail.ru

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, зам. дир. – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Nigora F. Abdurakhmanova – Graduate Student of Department of Assisted Technology in Infertility Treatment, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: abd.nigora@yandex.ru

Anna D. Gvozdeva – Resident Doctor, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Marina M. Ziganshina – PhD, Leading Researcher of clinical immunology laboratory, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mmz@mail.ru

Nataliya V. Dolgushina – PhD, deputy director – Head of the Department of Scientific Activities Organization, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019