

Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы)

К.м.н. К.Ю. БОЯРСКИЙ, д.м.н., проф. С.Н. ГАЙДУКОВ, к.м.н. Н.А. ПАЛЬЧЕНКО

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; клиника репродукции «Генезис» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Обсуждаются вопросы влияния рецептивности и толщины эндометрия на частоту имплантации эмбриона.

Ключевые слова: эндометрий, рецептивность, методы повышения толщины эндометрия.

Тонкий эндометрий остается противоречивой проблемой при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В литературе отсутствует общепризнанный подход как к определению понятия тонкого эндометрия, так и к путям, ведущим к решению этой проблемы. Проблема тонкого эндометрия тесным образом связана с имплантацией человеческого эмбриона.

В декабре 2006 г. в Королевском обществе акушеров и гинекологов (Лондон) лауреат Нобелевской премии Роберт Эдвардс (1925—2013) прочитал одну из своих последних лекций под названием «Имплантация человеческого эмбриона: последний барьер ВРТ?» [1]. В этой лекции, которая является своего рода завещанием ученого, проф. Р. Эдвардс показал, что большинство проблем, стоявших изначально перед репродуктивной медициной и применением методов ВРТ, успешно решены. В настоящее время специалисты в области репродукции человека достаточно просто решают такие задачи, как контролируемая овариальная стимуляция, забор фолликулов и получение ооцитов под контролем вагинального датчика УЗИ, перенос эмбрионов осуществляется с помощью специальных катетеров, назначение препаратов прогестерона и ХГЧ успешно решает проблему поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ. В области эмбриологии и генетики достигнут впечатляющий прогресс. Разработаны и успешно применяются методики оплодотворения ооцитов человека с помощью как обычной методики ЭКО, так и ИКСИ. Разработаны среды для успешного культивирования эмбрионов вплоть до 5-го дня развития. Все успешно развивающиеся эмбрионы, которые не пересажены в полость матки в протоколе стимуляции, могут быть заморожены и после оттаивания успешно пересажены пациентке в последующих циклах. В области преимплантационной генетики применяется анализ направительных телец, бластомеров эмбрионов на стадии дробления и клеток трофобласта на предмет наличия нормального числа хромосом в развивающихся эмбрионах. Также используется преимплан-

тационная диагностика для выявления заболеваний в клетках эмбрионов, полученных от родителей-носителей различных генетических мутаций. Однако несмотря на эти грандиозные успехи, вероятность родов при расчете на перенос одного эмбриона, даже в идеальных условиях не превышает 25—30% [2, 3]. Это связано, во-первых, с низкой вероятностью зачатия и родов у человека, которая у здоровых женщин 19—26 лет при регулярной половой жизни не превышает 55% в расчете на один менструальный цикл [4]. Во-вторых, основной проблемой остается отсутствие имплантации при пересадке эмбриона хорошего качества в полость матки. По расчетам специалистов, на отсутствие имплантации приходится 70% причин неудачи в программах ЭКО. Ведущую роль в процессе имплантации занимает так называемая рецептивность эндометрия, т.е. способность последнего обеспечить необходимые этапы имплантации: ориентацию бластоцисты в полости матки относительно места будущей имплантации, адгезию на поверхности эндометрия и инвазию (внедрение) в полость матки. Также исследователями было разработано понятие «окна» имплантации, т.е. небольшого промежутка времени (обычно не превышающего 1—2 сут), в течение которого человеческая бластоциста может внедриться в полость матки с образованием беременности, которая может успешно развиваться до родов. В любое другое время эндометрий не является рецептивным, т.е. успешная имплантация эмбриона невозможна. Учитывая, что у человека может возникать внематочная беременность как в фаллопиевой трубе, так и на поверхности брюшины или яичника, «окно» имплантации в эндометрии является важным фактором, влияющим на показатели фертильности у человека и несет определенные функции, связанные с ограничением вероятности зачатия. Другими словами, у человека успешная беременность четко связана с имплантацией бластоцисты в эндометрий в очень ограниченное

e-mail: boyarsky@pochta.ru

время, и успешная беременность невозможна в другом месте и в другое время. Изучение имплантации человеческого эмбриона является важнейшей задачей современной медицины, и проблема повышения вероятности имплантации является последним непреодоленным барьером на пути развития ВРТ [1].

Изучение эндометрия в период имплантации началось более 60 лет назад, когда американские исследователи [5] четко описали секреторные изменения и эдему, максимум которых приходится на 7-й день лютеиновой фазы цикла. К сожалению, одно только гистологическое исследование не дает представление о рецептивности эндометрия и скорее свидетельствует о произошедшей в данном менструальном цикле овуляции.

Дальнейшие исследования рецептивности эндометрия были связаны с изучением рецепторов эстрогенов и прогестерона в клетках эпителия и стромы эндометрия в период имплантации. Выяснено, что в начале секреторной фазы цикла (на 16-й день идеального менструального цикла в 28 дней) в клетках эпителия и стромы эндометрия наблюдается большое количество рецепторов эстрогенов и прогестерона, тогда как к 20—22-му дню цикла, который считается временем имплантации бластоцисты, эти рецепторы в клетках эпителия полностью исчезают, в то время как их количество в клетках стромы остается крайне высоким. Следует отметить, что исчезновение рецепторов в клетках эпителия совпадает с самыми высокими величинами уровня эстрадиола и прогестерона в крови женщины в течение менструального цикла. Исследователи считают, что именно резкое снижение уровня рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках эпителия вызывает появление на поверхности этих клеток белков клеточной адгезии (интегринов), а также увеличивает чувствительность к факторам роста, выделяемых клетками стромы эндометрия [6].

За последние годы интерес к проблеме рецептивности эндометрия остается высоким, и был предложен ряд новых маркеров «окна» имплантации. Одним из этих маркеров было появление на эндометрии в середине лютеиновой фазы пиноподий. Пиноподии, выросшие на поверхности эндометрия (около 5 нм в диаметре), были обнаружены в период, совпадающий с «окном» имплантации, с помощью электронной микроскопии у ряда млекопитающих, таких как крыса и человек [7]. Физиологическое значение развития пиноподий до конца не понятно, однако есть ряд доказательств, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии (прикрепления) бластоцисты к рецептивному эндометрию [8]. Был предпринят ряд исследований с целью изучения особенности формирования пиноподий у пациенток в различных клинических ситуациях. Выяснилось, что в естественном цикле образование пиноподий начинается с 5-го дня после овуля-

ции и достигает максимума на 7-й день, после чего пиноподии исчезают в течение 2 сут. При овариальной стимуляции образование пиноподий начинается на 4-й день после назначения ХГЧ и пика достигает на 6-е сутки, после чего количество пиноподий резко уменьшается. В циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ), применяемой в программах переноса замороженных эмбрионов и в программах донации ооцитов, пиноподии появляются на 7-й день после назначения прогестерона, и их количество резко возрастает на 8-й день, а затем резко снижается. Эти данные говорят о возможном смещении «окна» имплантации в циклах с овариальной стимуляцией, что может объяснять уменьшение вероятности имплантации в этих циклах по сравнению с естественными циклами или циклами с применением ЗГТ [9]. Однако следует отметить, что попытки внедрить исследование пиноподий в клиническую практику не во всех случаях были удачными, и ряд исследователей отмечают, что образование пиноподий не может быть точным маркером «окна» имплантации [10].

Другим маркером имплантации считается появление на эндометрии белков клеточной адгезии, в частности, интегринов, которые способствуют прикреплению бластоцисты к поверхности эндометрия [11]. Показано, что экспрессия интегрин $\alpha\text{v}\beta_3$ началась в естественном цикле на 7-й день после пика ЛГ, тогда как в циклах с применением овариальной стимуляции экспрессия этого фактора адгезии начинается с 5-го дня после назначения ХГЧ, что может говорить о смещении «окна» имплантации при применении стимуляции яичников [12]. Однако несмотря на сообщения об успешном применении определения интегринов как маркеров имплантации у человека, не все исследователи сообщили о клинической применимости данных методов [13].

В последние годы большой интерес вызывает изучение экспрессии генов в различных тканях в норме и при патологии, и сравнение различий в функции этих генов (геномный подход или геномика). Так, в течение последних 10 лет был проведен ряд работ, которые показали, что в период имплантации, в середине лютеиновой фазы цикла отмечается повышенная экспрессия ряда генов, функция которых связана с метаболизмом клеток, железистой секрецией, дифференцировкой клеток, межклеточной коммуникацией, врожденным иммунным ответом, ответом на стресс, механизмами заживления ран, механизмами адгезии и регуляцией протеолиза [14]. На основании этих данных было предложено исследование, позволяющие оценить рецептивность эндометрия у конкретной пациентки с помощью изучения экспрессии генов в предполагаемый период имплантации. С этой целью необходимо получить образец эндометрия в естественном цикле на 7-й день после пика ЛГ или в цикле с применением ЗГТ на 5-й день назначения прогестерона. Материал би-

опсии изучается на предмет экспрессии 238 генов, выбранных путем тщательного анализа. Данный метод, использующий исследование на основе генетического чипа, получил название Endometrial Receptivity Array (ERA) — исследование рецептивности эндометрия, основанное на изучении экспрессии массива генов. Авторы утверждают, что их метод позволяет определить наличие рецептивности в конкретном образце эндометрия со специфичностью 0,88 и чувствительностью 0,99 [15]. Дальнейшие исследования должны определить клиническую значимость данного метода.

Другим современным методом, который в перспективе должен определить рецептивность эндометрия, является исследование секрета эндометрия (секретомика). При исследовании применяются методики электрофореза в полиакриламидном геле в двух проекциях и высокочувствительная жидкостная хроматография. Эти методы позволяют тщательно определить состав секрета эндометрия в период имплантации. Особое внимание было уделено липидам, входящим в состав секрета эндометрия. Выяснилось, что концентрация 9 липидов была значительно повышена в секрете эндометрия в период «окна» имплантации: N-арахидоноил этаноламин, N-пальмитоил этаноламин, N-олеоил этаноламин, 2-арахидоноил глицерол, N-стеароил этаноламин, N-линолеоил этаноламин, а также простагландины E_2 , $F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$. Дальнейшие исследования должны доказать клиническую значимость этих находок в клинической практике [16].

Приведенные данные свидетельствуют, что, несмотря на определенные успехи, к настоящему времени не существует общепринятого метода определения рецептивности эндометрия. В ежедневной клинической практике приходится пользоваться простыми методами, такими как определение толщины эндометрия, измеренной на день назначения овуляторной дозы чХГ в циклах овариальной стимуляции или на день начала назначения прогестерона в циклах ЗГТ.

Толщина эндометрия — один из наиболее важных факторов, влияющих на частоту наступления беременности в ВРТ. Теоретически говоря, все циклы ВРТ могут быть разделены на два основных типа. К первому типу относятся циклы, в которых рост эндометрия обеспечивается эстрадиолом, продуцируемым растущими фолликулами во время контролируемой овариальной стимуляции в программах ЭКО, ИКСИ, внутриматочной инсеминации, индукции овуляции. В этом случае применяются препараты антиэстрогенов (кломифенцитрат), ингибиторов ароматазы (летрозол), а также рекомбинантные и мочевые препараты ФСГ, обычно в сочетании с агонистами и антагонистами люлиберина.

Ко второму типу относятся циклы, в которых рост эндометрия происходит под воздействием экзо-

генного эстрадиола, что является одним из вариантов применения ЗГТ. К этому типу относится программа подготовки эндометрия в программе донорской ооцитоз, суррогатном материнстве и при циклах с размораживанием эмбрионов. В этом случае применяются препараты эстрадиола, которые могут быть доставлены пероральным, вагинальным и трансдермальным путем.

В обоих случаях — при стимуляции яичников и при ЗГТ адекватный рост эндометрия порой является трудной проблемой.

Хорошо известно, что сама по себе овариальная стимуляция часто сопровождается тонким эндометрием. Классическим примером является применение кломифенцитрата (кlostильбегита), при использовании которого частота овуляции составляет 50—70%, а частота наступления беременности — только 5—10% [18]. Основным фактором, определяющим такую диспропорцию, считается антиэстрогенное действие кломифенцитрата на рецепторы эстрогенов в эндометрии [19]. В последние годы появился ряд исследований, которые показали, что при применении кломифенцитрата могут происходить изменения в рецептивности эндометрия. Так, показано, что при применении кломифенцитрата в клетках эпителия эндометрия в середине лютеиновой фазы цикла чаще наблюдаются рецепторы к прогестерону, что сопровождается значительно меньшей экспрессией интегрина β_3 по сравнению с естественным циклом у тех же пациенток [20].

Группа российских исследователей [69, 70] показала, что уменьшение толщины эндометрия в циклах ЭКО с применением комбинации кlostильбегита и препаратов человеческого менопаузального гонадотропина по сравнению с циклами, где применялся длинный протокол, является основной причиной уменьшения частоты наступления беременности при использовании протоколов с кlostильбегитом. Также авторы подчеркивают важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в программах ЭКО.

Применение препаратов рекомбинантного или мочевого ФСГ сопровождается более выраженной толщиной эндометрия, однако и в этом случае часто наблюдается тонкий эндометрий. Эти факты трудно объяснить, так как уровень эстрадиола в крови пациенток при овариальной стимуляции значительно превышает уровень в естественном цикле. Объяснение может быть связано с тем, что сверхфизиологические уровни эстрадиола могут значительно менять характеристики рецептивности эндометрия, как было показано в исследованиях на грызунах [21]. Также не следует забывать, что при овариальной стимуляции могут вырабатываться небольшие уровни прогестерона, могущие отрицательно влиять на развитие эндометрия [22, 23].

Сам феномен отрицательного влияния тонкого эндометрия на сниженную частоту имплантации эмбриона также сложно объяснить. Высказано предположение, что при толщине эндометрия <7 мм может страдать функциональный слой, приводя к тому, что бластоциста в процессе имплантации близко соприкасается со спиральными артериями и находится в области высокой концентрации кислорода. В настоящее время имеются работы, которые показывают, что культивирование эмбрионов происходит более успешно при пониженных концентрациях кислорода, что сопровождается большей выживаемостью бластоцист. Также в маточной трубе и брюшной полости наиболее низкие концентрации кислорода найдены в организме человека, что частично может объяснить относительно высокую частоту возникновения у человека внематочной беременности [24].

Следует также отметить ряд факторов, определяющих параметры роста эндометрия, необходимых для успешной имплантации. Эти факторы были определены как при применении овариальной стимуляции, так и при применении ЗГТ в программах ВРТ. Минимальный период, за который рецептивный эндометрий может вырасти, составляет 5—7 дней, и назначение эстрадиола в течение 10—14 дней не является абсолютно необходимым. Если эндометрий не достигает нужных параметров за короткий период, назначение препаратов эстрадиола может быть продолжено. Длительность назначения эстрогенов может быть более 3 нед. Однако у ряда пациенток длительное применение эстрадиола может вызвать прорывное кровотечение с отменой переноса эмбрионов в данном цикле. Назначение эстрадиола с нарастающей дозировкой не является необходимым. Во время фолликулярной фазы при овариальной стимуляции толщина эндометрия может меняться в зависимости от уровня эстрадиола в крови, и эти изменения не являются фатальными [25]. Назначение агонистов у пациенток с сохраненной функцией яичников при изолированном росте эндометрия без овариальной стимуляции не является обязательным [26].

Пероральное назначение эстрадиола хорошо переносится пациентками, однако следует отметить, что после перорального введения эстрадиол активно метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и в печени. При этом эстрадиол легко преобразуется в эстрон и эстрон-сульфат с уровнем в крови эстрогена в 3—6 раз выше, чем эстрадиола. Эстрон является слабым эстрогеном с низким сродством для обоих α - и β -рецепторов эстрогенов. Таким образом, так называемый первый пассаж через печень значительно снижает активность эстрадиола, что заставило искать альтернативные пути доставки препарата.

При наиболее часто применяемом пероральном пути применения эстрадиола наблюдается высокое соотношение эстрон/эстрадиол, и для обеспечения

высокого уровня эстрадиола в сосудах, снабжающих матку, и непосредственно в эндометрии необходимо назначать высокие дозы перорального эстрадиола [25]. В то же время трансдермальный путь обеспечивает устойчивый уровень эстрадиола и обходит первый пассаж через печень.

Показано, что трансдермальный эстрадиол может вызывать адекватный рост эндометрия, несмотря на более низкую концентрацию эстрадиола в крови по сравнению с пероральным путем. Более того, показано, что трансдермальное применение эстрадиола благотворно влияет на рецептивность эндометрия [27]. В настоящее время широко применяется препарат Дивигель (компания «Орион Фарма», Финляндия) в качестве трансдермального геля, содержащего эстрадиол.

Другой альтернативой пероральному пути доставки эстрадиола является вагинальное применение. Этот путь обеспечивает высокий уровень эстрадиола в ткани эндометрия при низком уровне соотношения эстрон/эстрадиол. Кроме того, при этом отмечается более высокое соотношение концентрации эстрадиола в крови и в эндометрии, чем при овариальной стимуляции или пероральном назначении [28]. Также были сравнены показатели толщины эндометрия, маточного кровотока и сократительной активности матки у пациенток с применением вагинального или перорального эстрадиола. Показано, что при вагинальном использовании статистически выше была толщина эндометрия, среднее PI маточной артерии, процент васкуляризации матки и число маточных сокращений в минуту [29]. Однако в нашей стране препаратов эстрадиола с вагинальным путем доставки пока нет.

В работе испанских исследователей [17, 30] показано, что в программе донации ооцитов имеется строгая корреляция между уровнем эстрадиола в крови и толщиной эндометрия, в то время как зависимость между толщиной эндометрия и вероятностью беременности не была столь выраженной. Авторы отмечают, что беременность наблюдалась и при толщине эндометрия менее 4 мм.

В исследовании, посвященном изучению толщины эндометрия у пациенток, проходящих овариальную стимуляцию в программе ЭКО, наблюдалась четкая корреляция между толщиной эндометрия и показателями маточного кровотока в цикле стимуляции, измеренными в день назначения ХГЧ, и теми же показателями в день начала пика ЛГ в естественном цикле. Эти данные говорят о важности исходных значений роста эндометрия у пациенток, планирующих вступать в программу ЭКО [31, 32].

Измерение толщины эндометрия в циклах ЭКО может носить субъективный характер и не отражать собственно объема ткани эндометрия в матке. Показано, что измерение объема эндометрия с помощью 3D-технологии может более точно определять веро-

ятность беременности, чем простое измерение толщины эндометрия. В работе испанских исследователей [33] толщина эндометрия в циклах с наступившей беременностью не отличалась от таковой в циклах с ненаступившей беременностью, тогда как измерение объема эндометрия выявило статистически значимую разницу в этих группах пациенток.

Также важнейшим показателем ряд исследователей считают эхографические особенности эндометрия. В работе китайских исследователей [34] одновременно с толщиной эндометрия изучалось наличие трехслойного паттерна эндометрия. Показано, что даже при толщине эндометрия менее 7 мм и наличии трехслойной структуры отмечалась частота наступления беременности 24,4% и низкая частота выкидышей в I триместре, тогда как в случае отсутствия трехслойности наступления беременности не наблюдалось. В другом исследовании [35] показано, что при толщине эндометрия менее 9 мм и продолжительности стимуляции более 11 дней наблюдается статистически более низкая частота наступления беременности, чем при той же толщине эндометрия и меньшей продолжительности стимуляции.

В настоящее время не существует общепринятого определения величины «тонкого эндометрия». В различных исследованиях авторы сообщают о разной толщине эндометрия, которая считается недостаточной для успешной имплантации. Так, американские исследователи E. Dix и J. Check [36] считают, что тонкий эндометрий наблюдается у пациенток с толщиной эндометрия менее 6 мм и у таких пациенток частота наступления беременности и родов составила 8,5 и 5,7% соответственно. Переносы эмбрионов и измерение толщины эндометрия были проведены у 35 пациенток как в протоколах овариальной стимуляции, так и в криопротоколах [36]. Испанские исследователи [37] на большой группе пациенток, включенных в программу донации ооцитов, показали, что толщина эндометрия реципиентов не влияет на частоту наступления беременности и 6 мм является достаточно для благоприятного прогноза. Авторы отмечают, что атрофический эндометрий 5 мм и менее встречался крайне редко в изученной группе пациенток. Швейцарские исследователи [38] изучили характеристики роста эндометрия у 981 пациентки с бесплодием, у которой было проведено 1600 циклов овариальной стимуляции в циклах ВРТ. Авторы показали, что у пациенток с тонким эндометрием — менее 6,3 мм отмечается значительно более низкая частота наступления беременности и родов. Исследователи из Гонконга [31] изучали частоту наступления беременности у 136 пациенток, проходивших первую попытку лечения бесплодия методом ЭКО. В циклах с овариальной стимуляцией у пациенток с толщиной эндометрия 7 мм и менее частота наступления беременности составила 3,8%, тогда как у пациенток с толщиной эндометрия 8 мм и бо-

лее — 28%, различия статистически значимые. При переносе размороженных эмбрионов в естественном цикле также отмечалась более низкая частота наступления беременности у пациенток с толщиной эндометрия 7 мм и менее — 5% по сравнению с пациентками, у которых толщина эндометрия была 8 мм и более, — 30,9%, различия статистически значимые. Авторы определяли «тонкий эндометрий» при толщине 7 мм и менее. В работе испанских исследователей [39] изучалось влияние различных факторов на частоту наступления беременности в программах донации ооцитов. Авторы отмечают, что назначение эстрадиола реципиентам от 2 до 7 нед не влияло на частоту имплантации и частоту наступления беременности. В то же время толщина эндометрия менее 7 мм признается авторами удовлетворительной в плане частоты наступления беременности, однако толщина эндометрия 5 мм и менее ассоциирована с атрофическими изменениями в эндометрии. Израильские специалисты [40] исследовали тонкий эндометрий, не отвечающий на стимуляцию. У 13 из 1405 пациенток наблюдался эндометрий менее 7 мм, несмотря на хороший ответ яичников в программе ЭКО и высокий уровень эстрадиола в крови. Средний возраст пациенток составил $35,9 \pm 5,7$ года, у 10 из них в анамнезе имелись выскабливания полости матки. Во время гистероскопии у 4 пациенток были обнаружены внутриматочные синехии, которые были разделены. В общей сложности у этих пациенток было предпринято 99 попыток стимуляции в программе ЭКО, причем в 22 циклах удалось получить эндометрий 7 мм и более. В 49 циклах были проведены переносы эмбрионов, в результате чего наступило 11 беременностей, 8 из которых закончились выкидышами, 2 были прерваны из-за наличия уродств плода и одна беременность закончилась успешными родами. Другая группа специалистов из Израиля [41] изучали влияние толщины эндометрия у пациенток, проходящих процедуру ЭКО. Были изучены 2334 цикла с овариальной стимуляцией и выяснилось, что толщина эндометрия 7 мм и менее статистически достоверно была ассоциирована со сниженной частотой возникновения беременности по сравнению с пациентками с большей толщиной эндометрия. Однако при исследовании этого феномена у пациенток различного возраста выяснилось, что у пациенток 35 лет и моложе нет выраженной зависимости толщины эндометрия и вероятности наступления беременности, в то же время у пациенток старше 35 лет такая зависимость резко выражена, и при толщине эндометрия 7 мм и менее частота наступления беременности составляет 10,8%, при толщине эндометрия от 7,1 до 14 мм — 18%, при толщине эндометрия от 14,1 мм и более — 36,4%. Авторы делают вывод о наличии у человека механизма старения эндометрия и возможном отрицательном влиянии этого процесса на вероятность наступления беременности в про-

грамме ЭКО. Американские специалисты [42] изучали влияние толщины эндометрия на показатели эффективности программы ЭКО. При исследовании 516 циклов ЭКО с переносом эмбрионов в полость матки наблюдались статистически значимые различия в частотах имплантации, клинической и развивающейся беременности у пациенток с толщиной эндометрия менее и более 9 мм — 14,3, 24,4 и 16,0% и 48,6, 11,7 и 42,2% соответственно. Также меньшая частота наступления беременности наблюдалась у пациенток с гиперэхогенным (солидным) эндометрием.

Другая группа американских исследователей [43] показали, что у пациенток, проходящих лечение методом ЭКО, при толщине эндометрия менее 9 мм частота наступления беременности составила 53% при переносе эмбрионов на 5-й день культивирования, тогда как при толщине эндометрия 16 мм и более частота наступления беременности составила 77%. Различия статистически достоверные, в исследование входили 1294 пациентки, страдающие бесплодием. В то же время авторы отмечают, что у 6 пациенток с толщиной эндометрия 6 мм удалось получить 3 беременности, закончившиеся родами.

Итальянские исследователи [44] изучали особенности роста эндометрия у пациенток, проходящих лечение методом ЭКО и ИКСИ. Тонкий эндометрий менее 10 мм чаще встречался у пациенток, проходящих лечение методом ЭКО, — в 27,5% случаев, при применении ИКСИ — в 16,7%, различия статистически достоверны. В то же время было установлено, что у пациенток, проходивших лечение методом ЭКО, при эндометрии толщиной 10 мм и более частота наступления беременности составила 41% и была выше, чем у пациенток с толщиной эндометрия менее 10 мм, где она составила 17%, различия статистически достоверные. В то же время при анализе влияния толщины эндометрия на частоту наступления беременности у пациенток группы, где применялась методика ИКСИ, не было найдено зависимости частоты наступления беременности от толщины эндометрия. Авторы делают вывод, что тонкий эндометрий чаще встречается у бесплодных пар, где выявлена женская причина бесплодия, которая часто связана с патологией матки различной этиологии, тогда как у супружеских пар с мужским фактором бесплодия такая патология встречается значительно реже, и в этой группе пациентов тонкий эндометрий не играет существенной роли.

Американские исследователи [35] также изучали влияние толщины эндометрия на частоту наступления беременности у 897 пациенток с переносом эмбрионов в программах ЭКО. Выяснено, что высокая частота наступления беременности (39%) наблюдается у пациенток с толщиной эндометрия 9 мм и более, тогда как у пациенток с толщиной эндометрия

менее 9 мм частота наступления беременности составила 16%, значения статистически достоверные.

Частота встречаемости тонкого эндометрия зависит от пороговой величины, которая определяет это понятие. Так, N. Noyes и соавт. [42] сообщили, что у пациенток в программе ЭКО толщина эндометрия 3 мм и менее встречается в 3,1% случаев, тогда как эндометрий менее 7 мм — в 12,8%. Y. Shufaro и соавт. [40] сообщили, что повторяющийся тонкий эндометрий менее 7 мм толщиной встречается у 0,9% пациенток, проходящих лечение методом ЭКО. W. Amig и соавт. [41] выявили, что в 2334 циклах ЭКО эндометрий толщиной менее 7 мм встречался у 6,9% пациенток.

Крайне интересным является тот факт, что в литературе имеется противоречивое мнение на счет значения толщины эндометрия в плане прогноза частоты наступления беременности у пациенток, включенных в программу ВРТ. Так, Rinaldi с соавт., Remohi с соавт., de Geyter с соавт., Garcia-Velasco с соавт., Soares с соавт., [30, 37, 38, 44, 45] сообщили об отсутствии влияния толщины эндометрия на вероятность наступления беременности в программах ВРТ. В то же время ряд авторов считают, что эндометрий является важным фактором, определяющим вероятность наступления беременности, однако единого мнения относительно пороговой толщины эндометрия в литературе нет. Так, С. Coulam и соавт. [47] и N. Noyes и соавт. [42] считают, что эндометрий толщиной 6 мм и менее может быть связан с низкой частотой наступления беременности. Т. Al Shawaf и соавт. [46] и W. Amig и соавт. [41] сделали вывод из своих исследований, что эндометрий толщиной 7 мм и менее может значительно ухудшать прогноз процедуры ЭКО. В то же время G. Sheg и соавт. [48] и X. Zhang и соавт. [35] считают, что эндометрий 8 мм и менее может быть охарактеризован как тонкий. В то же время J. Check и соавт. [49] считают, что эндометрий толщиной менее 10 мм может значительно ухудшать результаты ВРТ.

Эти противоречивые данные нуждаются в комментарии. Дело в том, что большинство работ, в которых авторы не нашли связи между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности, выполнены с участием пациенток, проходящих лечение бесплодия методом донации ооцитов, и рост эндометрия был обеспечен экзогенным эстрадиолом. В то же время большинство работ, в которых была найдена связь между толщиной эндометрия и результатами ВРТ, была выполнена с включением пациенток, проходящих овариальную стимуляцию в программах ЭКО/ИКСИ, и рост эндометрия был обеспечен эндогенным эстрадиолом, вырабатываемым яичниками под воздействием стимуляции. Сами характеристики роста эндометрия при овариальной стимуляции могут сильно отличаться от аналогичных как в естественном цикле, так и в цикле ЗГТ. Сам рост

может быть слабовыраженным, что наблюдается в случае недостаточного уровня эстрадиола при плохом ответе яичников на овариальную стимуляцию, также может иметь место и отрицательное влияние сверхвысоких доз эстрадиола на эндометрий, что отмечается в случае нормального, а также чрезмерного ответа яичников на стимуляцию. Также описан механизм преждевременных секреторных изменений в эндометрии под воздействием прогестерона, выделяемого яичниками некоторых пациенток при овариальной стимуляции [50—52]. Косвенным подтверждением важности не самой толщины эндометрия, а отсутствия преждевременных секреторных изменений являются работы, в которых была обнаружена высокая частота наступления беременности при трехслойном эндометрии, характерном для фолликулярной фазы цикла [34].

Также важен вопрос о пороговом значении толщины эндометрия. Так, в современных работах [37] считается, что в программе донации ооцитов толщина эндометрия 7 мм и даже 6 мм может быть признана удовлетворительной и сопровождается высокой частотой наступления беременности. Эти же данные с определенной осторожностью могут быть применены и для программ подготовки эндометрия при суррогатном материнстве и при переносе эмбрионов в криопотоколах. Что касается программ ЭКО, то обычно считается, что минимально желаемая толщина эндометрия должна составлять 7—8 мм, и более тонкий эндометрий считается неблагоприятным признаком в плане наступления развивающейся беременности. Ряд специалистов [53, 54] считают, что наличие тонкого эндометрия может служить показанием для заморозки всех эмбрионов с целью переноса в следующих специально подготовленных циклах, где толщина эндометрия может быть большей. И это при том факте, что в литературе есть сообщения об успешных беременностях в программах ЭКО при крайне низкой толщине эндометрия — менее 4 мм. S. Chen и соавт. [34] сообщили о частоте родов 50% у пациенток с толщиной эндометрия 6 мм. Также достаточно большое число специалистов [55] считают, что есть определенная связь между толщиной эндометрия и вероятностью беременности в цикле ЭКО, хотя прямая зависимость и отсутствует, так как частота наступления беременности зависит от множества причин.

Однако все авторы подчеркивают, что крайне тонкий атрофический эндометрий 5 мм толщиной может являться явной причиной отсутствия имплантации в программах ВРТ. Причиной атрофического эндометрия чаще всего является наличие в полости матки синехий, крайней выраженностью чего может быть синдром Ашермана [56]. Сами спайки чаще всего образуются в результате выскабливаний полости матки, чаще неоднократных, а также произведенных при многоплодной беременности [40]. Также

присутствие атрофического эндометрия может быть связано с перенесенной лучевой и химиотерапией. Наличие не отвечающего на стимуляцию эндометрия может быть связано с аномалиями развития матки. Также в программах донации ооцитов у пациенток с синдромом Шершевского—Тернера встречается наличие резистентного эндометрия, не отвечающего на высокие дозы ЗГТ [57]. В нашей практике встретился случай наличия атрофического эндометрия после проведенной операции трахелэктомии у пациентки, перенесшей рак шейки матки. В литературе имеются упоминания, что причиной тонкого эндометрия может быть перенесенный эндометрит [58]. Однако современные исследования показали, что хронический эндометрит не может быть признан значимой причиной отсутствия имплантации в программе ЭКО [59, 60].

За последние годы был предложен ряд подходов, направленных на увеличение толщины эндометрия в случае наличия тонкого эндометрия. Первым из таких подходов следует считать назначение препаратов эстрадиола. Так, S. Chen и соавт. [61] предложили использовать экстенсивное назначение препаратов эстрадиола и получили увеличение толщины эндометрия с 6,7 до 8,6 мм. В то же время турецкие исследователи [62] изучали результаты назначения эстрадиола у пациенток с тонким эндометрием в программе ИКСИ. При обнаружении эндометрия 8 мм и менее пациентки были разделены на две группы: 57 пациенток получали 4 мг эстрадиола перорально, 60 — вошли в контрольную группу. Не было найдено статистически значимых различий в частоте наступления беременности, частоте имплантации и в частоте выкидышей.

Группа российских авторов [63] изучали влияние назначения экзогенного эстрадиола у пациенток, проходящих лечение методом ЭКО в длинном протоколе. Выяснилось, что назначение препаратов эстрадиола валерата в дозе 4 мг начиная с 7-го дня менструального цикла значительно увеличивает как толщину эндометрия, так и частоту наступления беременности. Французские исследователи [64, 65] предложили использовать альтернативный путь применения препаратов эстрадиола. Обнаружено, что при вагинальном применении этих препаратов наблюдается большая толщина эндометрия, чем при пероральном назначении. В то же время назначение аспирина 100 мг в сутки не улучшало показателей роста эндометрия, как было показано при использовании этого препарата в криопотоколах. Американские исследователи [58] изучали подходы к увеличению частоты наступления беременности у 105 пациенток в возрасте до 40 лет, у которых были две неудачные попытки ЭКО в анамнезе, и наблюдали неадекватный ответ эндометрия на стимуляцию. Во время следующей попытки овариальной стимуляции пациенткам был назначен силденафил (виагра)

в дозе 25 мг 4 раза в день вагинально в виде свечей. У 73 пациенток толщина эндометрия составила 9 мм и более, и в этой группе наблюдалась высокая частота наступления развивающейся беременности и имплантации — 45 и 29% соответственно. У 32 пациенток эндометрий был менее 9 мм, и в этой группе наступила одна беременность, которая закончилась выкидышем, частота развивающейся беременности и частота имплантации составили 0 и 2% соответственно. Японские исследователи [66] сравнивали влияние назначения силденафила, L-аргинина и витамина Е на показатели роста у пациенток с тонким эндометрием. Выяснилось, что вагинальный силденафил является лучшим препаратом для увеличения толщины эндометрия у этой группы пациенток. Недавно группа американских исследователей [67] сообщили об успешном применении препарата филграстим, содержащего рекомбинантный гранулоцит колониестимулирующий фактор роста, с целью увеличения частоты наступления беременности у пациенток с тонким эндометрием. Показано, что у таких пациенток наблюдалось увеличение толщины эндометрия при однократном внутриматочном введении филграстима. У всех 4 пациенток наступила беременность, 3 — в полости матки и 1 — эктопическая. В последующем те же авторы [68] сообщили, что из 21 пациентки, у которой наблюдался тонкий эндометрий во время стимуляции в программе ЭКО, несмотря на назначение препаратов эстрадиола и силденафила, при однократном или двукратном назначении промывания полости матки филграстимом наблюдалось увеличение толщины эндометрия и у 4 (19,1%) пациенток наступила беременность. Авторы не уточняют, были ли включены в эту группу пациентки из первого сообщения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тонкий эндометрий является сложным и до конца неизученным феноменом в современной репро-

дуктологии. Нет единого мнения, какая толщина эндометрия является достаточной для успешной имплантации. Более того, вероятно, для циклов с овариальной стимуляцией и для циклов с подготовкой эндометрия в программах донации ооцитов, суррогатном материнстве и криопротоколах эта толщина может быть различной. Так, многочисленные работы показали, что толщина эндометрия 6—7 мм является достаточной для получения удовлетворительной частоты наступления беременности в программе донации ооцитов. В циклах с применением контролируемой овариальной стимуляции в программе ЭКО наличие эндометрия менее 7 мм является признаком недостаточной или неадекватной реакции эндометрия. Также признаки гиперэхогенного эндометрия могут косвенно свидетельствовать о преждевременном повышении уровня прогестерона в конце фолликулярной фазы цикла, что отрицательно может сказаться на частоте имплантации ЭКО.

В то же время атрофический эндометрий толщиной 5 мм и менее может служить симптомом наличия в матке синехий и синдрома Ашермана и вне зависимости от типа применяемой программы ВРТ ассоциирован с плохим прогнозом. Предложенные подходы к увеличению толщины эндометрия в программах ЭКО включают интенсивное назначение препаратов эстрогенов, в том числе и с применением альтернативных путей доставки (трансдермальный и вагинальный). При этом трансдермальный путь (длингель) является наиболее предпочтительным за счет того, что при использовании данного пути доставки отсутствует эффект первичного пассажа через печень и требуются меньшие дозировки эстрадиола для достижения адекватного роста эндометрия. Кроме этого, возможно назначение аспирина, вагинального силденафила, а также назначение промывания полости матки филграстимом. Для подтверждения эффективности данных способов воздействия на тонкий эндометрий необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Edwards R.G.* Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 887—904.
2. *Macklon N.S., Geraedts J.P., Fauser B.C.* Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 333—343.
3. *Boomsma C.M., Kavelaars A., Eijkemans M.J., Lentjes E.G., Fauser B.C., Heijnen C.J., Macklon N.S.* Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod* 2009; 24: 1427—1435.
4. *Dunson D.B., Colombo B., Baird D.D.* Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17: 1399—1403.
5. *Noyes R., Hertig A., Rock J.* Dating of endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3—25; *Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J.* Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 262—263.
6. *Lessey B.* Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Human Reprod* 1998; 13: 3: 247—258.
7. *Nikas G.* Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Human Reprod* 1999; 14: 2: 7—44.
8. *Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L., Hamberger L., Larsen J.F., Horn T.* Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515—520.
9. *Nikas G.* Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Human Reprod* 1999; 14: 2: 99—106.

10. Quinn C., Ryan E., Claessens E.A., Greenblatt E., Hawrylyshyn P., Cruickshank B. et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril* 2007; 87: 1015–1021.
11. Lessey B., Ilesanmi A., Sun J., Lessey M., Harris J., Chwalisz K. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 195–204.
12. Thomas K., Thomson A.J., Sephton V., Cowan C., Wood S., Vince G., Kingsland C.R., Lewis-Jones D.I. The effect of gonadotrophic stimulation on integrin expression in the endometrium. *Human Reprod* 2002; 17: 63–68.
13. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 3: 522–529.
14. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C. The genomics of the human endometrium. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1931–1942.
15. Garrido-Gómez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Vilella F., Simón C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril* 2013; 99: 1078–1085.
16. Berlanga O., Bradshaw H.B., Vilella-Mitjana F., Garrido-Gómez T., Simón C. How endometrial secretomics can help in predicting implantation. *Placenta* 2011; 32: 3: 271–275.
17. Amui J., Check J.H., Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38: 328–329.
18. Diamond M.P., Kruger M., Santoro N. et al. Endometrial shedding effect on conception and live birth in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 902–908.
19. Gonen Y., Casper R.F. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Human Reprod* 1990; 5: 670–674.
20. Palomino W.A., Fuentes A., González R.R., Gabler F., Boric M.A., Vega M., Devoto L. Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2005; 83: 587–593.
21. Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2963–2968.
22. Ezra Y., Simon A., Sherman Y., Benshushan A., Younis J.S., Laufer N. The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization. *Fertil Steril* 1994; 62: 108–112.
23. Fleming R., Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 446–449.
24. Casper R.F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011; 96: 519–521.
25. Paulson R.J. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 530–535.
26. Ghobara T., Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003414.
27. Krasnow J.S., Lessey B.A., Naus G., Hall L.L., Guzick D.S., Berga S.L. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1996; 65: 332–336.
28. Tourgeman D.E., Boostanfar R., Chang L., Lu J., Stanczyk F.Z., Paulson R.J. Is there evidence for preferential delivery of ovarian estradiol to the endometrium? *Fertil Steril* 2001; 75: 1156–1158.
29. Fanchin R., Righini C., Schönauer L.M., Olivennes F., Cunha Filho J.S., Frydman R. Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility. *Fertil Steril* 2001; 76: 994–998.
30. Remohí J., Ardiles G., García-Velasco J.A., Gaitán P., Simón C., Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Human Reprod* 1997; 12: 2271–2276.
31. Basir G.S., O W.S., So W.W., Ng E.H., Ho P.C. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 484–489.
32. Basir G.S., Lam T.P., O W.S., Chau M.T., Ng E.H., Ho P.C. Cycle-to-cycle variation in utero-ovarian hemodynamic indices in ovarian stimulation and natural cycles of the same women and its effect on the outcome of assisted reproduction treatment. *Fertil Steril* 2002; 78: 1055–1060.
33. Mercé L.T., Barco M.J., Bau S., Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008; 89: 111–117.
34. Chen S.L., Wu F.R., Luo C., Chen X., Shi X.Y., Zheng H.Y., Ni Y.P. 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.
35. Zhang X., Chen C.H., Confino E., Barnes R., Milad M., Kazer R.R. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005; 83: 336–340.
36. Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37: 15–16.
37. Soares S.R., Velasco J.A., Fernandez M., Bosch E., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 491–501.
38. De Geyter C., Schmitter M., De Geyter M., Nieschlag E., Holzgreve W., Schneider H.P. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106–113.
39. Vernaeva V., Soares R., Budak E. et al. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 1015–1023.
40. 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: 421–425.
41. Amir W., Micha B., Ariel H., Liat L.G., Jehoshua D., Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2007; 87: 799–804.
42. Noyes N., Liu H.C., Sultan K., Schattman G., Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Human Reprod* 1995; 10: 919–922.
43. Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G., Levy M.J. 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: 53–59.
44. Rinaldi L., Lisi F., Floccari A., Lisi R., Pepe G., Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod* 1996; 11: 1538–1541.
45. García-Velasco J.A., Isaza V., Caligara C., Pellicer A., Remohí J., Simón C. Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003; 80: 54–60.
46. Al-Shawaf T., Yang D., al-Magid Y., Seaton A., Iketubosin F., Craft I. Ultrasonic monitoring during replacement of frozen/thawed embryos in natural and hormone replacement cycles. *Human Reprod* 1993; 8: 2068–2074.

47. *Coulam C.B., Bustillo M., Soenksen D.M., Britten S.* Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62: 1004—1010.
48. *Sher G., Herbert C., Maassarani G., Jacobs M.H.* Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Human Reprod* 1991; 6: 232—237.
49. *Check J.H., Nowroozi K., Choe J., Lurie D., Dietterich C.* The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993; 59: 72—75.
50. *Devroey P., Bourgain C., Macklon N.S., Fauser B.C.* Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metabol* 2004; 15: 84—90.
51. *Fleming R., Jenkins J.* The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 446—449.
52. *Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simón C., Remohí J., Jenkins J., Pellicer A.* Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human Reprod* 2010; 25: 2092—2100.
53. *Sundstrom P.* Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod* 1998; 13: 1550—1552.
54. *Check J.H., Cohen R.* Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38: 330—332.
55. *Kovacs P., Matyas S., Boda K., Kaali S.G.* The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Reprod* 2003; 18: 2337—2341.
56. *Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C.* Asherman syndrome— one century later. *Fertil Steril* 2008; 89: 759—779.
57. *Press F., Shapiro H.M., Cowell C.A., Oliver G.D.* Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril* 1995; 64: 995—998.
58. *Sher G., Fisch J.D.* Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril* 2002; 78: 1073—1076.
59. *Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C., Sie-Go D.M., Eijkemans R.J., Fauser B.C., Devroey P., Broekmans F.J.* The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011; 96: 1451—1456.
60. *Kasius J.C., Broekmans F.J., Sie-Go D.M., Bourgain C., Eijkemans M.J., Fauser B.C., Devroey P., Fatemi H.M.* The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Human Reprod* 2012; 27: 153—158.
61. *Chen M.J., Yang J.H., Peng F.H., Chen S.U., Ho H.N., Yang Y.S.* Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Ass Reprod Genet* 2006; 23: 337—342.
62. *Demir B., Dilbaz S., Cinar O., Ozdegirmenci O., Dede S., Dundar B., Goktolga U.* Estradiol supplementation in intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 42—45.
63. *Kornilov N. et al.* Effect of exogenous estradiol on the results of IVF. *Human Reprod* 1999; 16: O-052.
64. *Fanchin R., Righini C., Schönauer L.M., Olivennes F., Cunha Filho J.S., Frydman R.* Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility. *Fertil Steril* 2001; 76: 994—998.
65. *Glujovsky D., Pesce R., Fiszbajn G., Sueldo C., Hart R.J., Ciapponi A.* Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD006359.
66. *Takasaki A., Tamura H., Miwa I., Taketani T., Shimamura K., Sugino N.* Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010; 93: 1851—1858.
67. *Gleicher N., Vidali A., Barad D.H.* Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril* 2011; 95: 2123: e13—e17.
68. *Gleicher N., Kim A., Michaeli T., Lee H.J., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Barad D.H.* A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Human Reprod* 2013; 28: 172—177.
69. *Корсак В.С., Каменецкий Б.А., Михайлов А.В.* Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО. *Пробл репрод* 2001; 7: 3: 36—39.
70. *Каменецкий Б.А.* Применение ультразвукового сканирования эндометрия в программах вспомогательной репродукции. *Пробл репрод* 2001; 7: 2: 33—38.