

# Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы)

Т.М. Мотовилова<sup>✉1,2</sup>, В.Ю. Симакова<sup>2</sup>, К.В. Казакова<sup>1</sup>, Д.А. Казаринова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Клиника современных технологий "Садко"», Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

Эндометриальное бесплодие представляет собой причину неадекватности имплантации и служит препятствием для наступления и прогрессирования спонтанной беременности и реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий. Одним из наиболее частых механизмов развития инфертильности является истончение эндометрия. Несмотря на обилие публикаций, в настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики и лечебно-реабилитирующих подходов при данной патологии, что побуждает к продолжению научного поиска в этом направлении. Цель обзора – осветить проблему снижения фертильности, обусловленной «тонким эндометрием». Для создания обзора применен библиографический метод и использованы отечественные и зарубежные литературные источники из баз данных PubMed, MedLine, РИНЦ, e-library и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла 10 лет. Применялись следующие поисковые фразы: «маточный фактор бесплодия», «endometrial factor of infertility», «thin endometrium». Изучено и проанализировано 75 источников, которые вошли в настоящий обзор. Данные, приведенные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что эндометриальные причины бесплодия связаны с несостоятельностью слизистой оболочки полости матки, что может проявляться феноменом «тонкого эндометрия», механизмы развития которого еще не вполне изучены. Определение функционального статуса эндометрия весьма существенно для прогнозирования наступления беременности в естественном цикле или в программах вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку даже при наличии эмбриона хорошего качества несостоятельность эндометрия может препятствовать полноценной имплантации. Таким образом, перед планированием последующей беременности необходимо диагностировать и по возможности нивелировать или корректировать эндометриальные причины бесплодия. Одним из главных маркеров готовности к имплантации на данный момент является толщина эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометриальная дисфункция, тонкий эндометрий, эндометриальное бесплодие

**Для цитирования:** Мотовилова Т.М., Симакова В.Ю., Казакова К.В., Казаринова Д.А. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы). Consilium Medicum. 2024;26(7):403–410. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202891

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review)

Tatiana M. Motovilova<sup>✉1,2</sup>, Viktoria Yu. Simakova<sup>2</sup>, Kseniia V. Kazakova<sup>1</sup>, Daria A. Kazarinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Clinic of Modern Technologies "Sadko", Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

Endometrial infertility is the cause of inadequate implantation and serves as an obstacle to the onset and progression of spontaneous pregnancy and the implementation of assisted reproductive technology (ART) programs. One of the most common mechanisms for the development of infertility is endometrial thinning. Despite the abundance of publications, today there are no generally accepted diagnostic criteria and treatment and rehabilitation approaches for this pathology, which encourages continued scientific research in this direction. Aim was to highlight the problem of decreased fertility caused by "thin endometrium". To create the review, the bibliographic method was applied and domestic and foreign literary sources from the PubMed, MedLine, RSCI, e-library and Cyberleninka search engine databases were used. The search depth was 10 years. The following search phrases were used: "uterine factor of infertility", "endometrial factor of infertility", "thin endometrium". Seventy five sources that were included in this review were studied and analyzed. Data presented in the literature indicate that endometrial causes of infertility are associated with incompetence of the uterine cavity mucosa, which may manifest itself as a phenomenon of "thin endometrium", the development mechanisms of which have not yet been fully studied. Determining the functional status of the endometrium is very important for predicting the onset of pregnancy in the natural cycle or in ART programs, since even in the presence of a good quality embryo, endometrial deficiency can prevent adequate implantation. Thus, before planning a subsequent pregnancy, it is necessary to diagnose and, if possible, neutralize or correct endometrial causes of infertility. One of the main markers of readiness for implantation at the moment is the thickness of the endometrium.

**Keywords:** endometrial dysfunction, thin endometrium, endometrial infertility

**For citation:** Motovilova TM, Simakova VYu, Kazakova KV, Kazarinova DA. Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review). Consilium Medicum. 2024;26(7):403–410. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202891

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мотовилова Татьяна Михайловна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий "Садко"». E-mail: tmskha@mail.ru

**Симакова Виктория Юрьевна** – врач – акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий "Садко"»

**Казакова Ксения Владимировна** – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ПИМУ

**Казаринова Дарья Александровна** – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ПИМУ

✉ **Tatiana M. Motovilova** – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Clinic of Modern Technologies "Sadko". E-mail: tmskha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3795-2852

**Viktoria Yu. Simakova** – Obstetrician-Gynecologist, Clinic of Modern Technologies "Sadko". ORCID: 0009-0001-6727-3869

**Kseniia V. Kazakova** – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0002-1849-5817

**Daria A. Kazarinova** – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0004-2396-1813

## Введение

Проблема бесплодия как одна из наиболее актуальных в области охраны репродуктивного здоровья имеет важную медицинскую, демографическую, социально-экономическую и даже национально-политическую значимость. Доля бесплодных браков в 15–20% от общего числа супружеских пар является критическим уровнем для воспроизводства населения [1], что может угрожать национальной безопасности государства. В последние годы в Российской Федерации данный показатель составляет от 17 до 24% в зависимости от региона страны [2]. Безусловно, это вызывает глубокую озабоченность на всех уровнях управления государством и определяет направленность научных исследований в области репродуктивного здоровья.

Маточный фактор бесплодия в общей структуре женской инфертильности составляет около 50% [2]. К этой форме относят и бесплодие по причине нарушения процесса имплантации ввиду особых состояний эндометрия, обуславливающих его несостоятельность (эндометриальное бесплодие). По мнению специалистов, качество эмбрионов ответственно за 1/3 неудач имплантации, в то время как восприимчивость эндометрия – за оставшиеся 2/3 [3]. Одной из частых причин несостоятельности слизистой полости матки является так называемый «тонкий эндометрий» (ТЭ). Точных сведений о его распространенности нет, поскольку само понятие ТЭ до сих пор не является легитимным и не стандартизовано. При этом разные исследователи понимают под ним разную толщину эндометрия, однако большинство авторов склонны называть эндометрий «тонким», если его толщина, измеренная в процессе ультразвукового сканирования в «окно имплантации», составляет 7 мм или менее [4–8]. Эндометриальное бесплодие, развивающееся на фоне гипопластичного эндометрия, представляет собой весьма неоднозначную и многогранную проблему с обширным спектром этиопатогенетических механизмов, которые до сих пор изучены недостаточно и служат предметом активных научных дискуссий. В современной научной литературе описано множество методов лечения пациенток с ТЭ и ассоциированным с ним бесплодием, но большинство из них дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. Таким образом, в настоящее время лечебно-восстановительные мероприятия при эндометриальном бесплодии остаются сложной и одновременно важной задачей для врачей-гинекологов и репродуктологов.

**Цель обзора** – освещение проблемы снижения фертильности, обусловленной ТЭ.

## Материалы и методы

Для создания обзора применен библиографический метод и использованы отечественные и зарубежные литературные источники из баз данных Pubmed, MedLine, РИНЦ, e-library и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла 10 лет. Применялись следующие поисковые фразы: «маточный фактор бесплодия», «endometrial factor of infertility», «thin endometrium».

## Определение и терминология

В работе Y. Gonen и соавт. в 1989 г. впервые упоминается термин ТЭ, при наличии которого не наступала беременность в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Согласно позиции, изложенной в руководстве Канадского общества фертильности и андрологии от 2019 г., эндометрий считается «тонким», когда его толщина при сонографическом сканировании не превышает 7 или 8 мм [9]. При этом в ряде исследований порог толщины варьируется [10–12]. Это объясняется тем, что понятие ТЭ до настоящего времени не стандартизировано и данная патология не имеет четких диагностических критериев.

Большинство современных исследователей рассматривают ТЭ как независимый прогностический фактор неудачи в достижении беременности [5, 10, 13–15], в то время как другие отрицают негативное влияние истончения эндометрия на исходы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16]. По всей видимости, это может обуславливаться клинико-анамнестическими различиями в когортах наблюдаемых пациенток.

## Современная концепция этиопатогенеза ТЭ и ассоциированного с ним бесплодия

Известно, что слизистая полости матки максимально восприимчива через 7–9 дней после овуляции, этот период называют «окном имплантации», которое остается открытым в течение 30–36 ч [17]. Восприимчивость эндометрия регулируется половыми стероидами (и их рецепторами), различными генами, белками, цитокинами, молекулами адгезии. При этом необходимыми условиями для наступления и прогрессирования беременности являются синхронность и адекватность процессов эмбриогенеза и подготовки эндометрия к имплантации [13, 18, 19].

В настоящее время наши знания об этиопатогенетических аспектах ТЭ ограничены, но тем не менее можно выделить следующие механизмы:

- 1) воспаление в полости матки, в случае чего патологический процесс обычно сопровождается фиброзом, который повреждает базальный слой эндометрия [20, 21] и приводит к нарушению рецептивности ткани;
- 2) ятрогенные причины ввиду инвазивных вмешательств в полость матки (выскабливание, хирургический аборт, гистероскопическая полипэктомия, миомэктомия). Существует обратная связь между количеством хирургических абортов в анамнезе и толщиной эндометрия [22];
- 3) эстрогендефицитное состояние (особенно в старшем репродуктивном возрасте), что определяет стероидзависимую толщину эндометрия;
- 4) идиопатические факторы, в частности индивидуальные особенности гистоархитектоники эндометриального паттерна. Считается, что идиопатическая форма является диагнозом исключения [23]. Нередко можно наблюдать сочетанные механизмы формирования несостоятельного эндометрия [24].

Таким образом, этиопатогенез снижения восприимчивости эндометрия многофакторный. При этом один из ведущих факторов формирования его структурно-функциональных дефектов – это воспалительная реакция с прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрацией ткани и нарастающим стромальным фиброзом [25]. Расстройства субэндометриального кровотока с характерным кольцевидным склерозом вокруг мелких сосудов и микротромбозом в них ингибируют рост железистого эпителия [6, 26]. Факт снижения пролиферативной активности ТЭ подтверждается пониженной экспрессией маркера Ki67 [27]. Следствием описанных процессов становится нарушение рецептивности ткани [23, 28]. Не вызывает сомнения, что одним из ведущих механизмов неудач имплантации являются проблемы со стороны прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза. Из-за деактивации фибринолиза по причине неадекватной реакции на провоспалительные факторы на фоне микроциркуляторных расстройств, ишемизации эндометрия и прогрессирующего фиброобразования стромы и склерозирования сосудов структурно-функциональные нарушения ткани постепенно углубляются [29]. Профессор К.В. Краснополянская и соавт. также акцентируют внимание на токсическом эффекте локальной гипероксии в участке имплантации, отклонениях перистальтической активности эндометрия, уменьшении адгезивных свойств эндометрия из-за нарушений в эндометриальном гомеостазе [30].

В исследованиях зарубежных авторов показано, что в ТЭ отмечается меньшее количество стромальных клеток, в особенности пролиферирующих эпителиальных, Т-клеток, естественных киллеров, макрофагов, и наблюдается избыточное отложение коллагена по сравнению с нормальной тканью. В стромальных клетках выявлено снижение активности генов, ответственных за процессы трансляции, метаболизма нуклеотидов, и в то же время повышена активность генов, кодирующих клеточное старение. Кроме того, повышена экспрессия профибротического гена и гена, отвечающего за синтез цепи коллагена IV типа, что приводит к образованию толстой базальной мембраны, следствием чего являются нарушения ангиогенеза и недостаточная васкуляризация, выступающая одной из причин ТЭ [31, 32].

Рядом исследователей на основании иммуногистохимической и морфометрической оценки ТЭ сделан вывод о том, что в нем уменьшены площадь покровного эпителия и количество пиноподий, снижена стромальная экспрессия рецепторов к прогестерону, нарушена рецептивность за счет уменьшения образования leukemia inhibitor factor (LIF) – цитокина семейства интерлейкина (ИЛ)-6, принимающего участие в подготовке имплантации, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), необходимого для успешной имплантации, инвазии трофобласта, адекватного ангиогенеза и развития плаценты, молекулы межклеточной адгезии, маркера ангиогенеза (cluster of differentiation 34 – CD34), а также увеличения синтеза LIFR железами и стромой [18, 33–35]. В работе Г.Х. Толибовой и соавт. (2020 г.), проведена морфологическая оценка гипопластического эндометрия у женщин с неэффективными протоколами ВРТ, в ходе которой выделено шесть типов ТЭ: диспластический (с железами индифферентного и слабoproлиферативного типа), наиболее часто встречающийся (33,8%); дифференцированный (с железами индифферентного и пролиферативного типа); пролиферативный; секреторный; с гиперплазией без атипии; с нарушением секреторной трансформации. Интересно, что во всех образцах ТЭ без исключения обнаружены признаки хронического эндометрита разной степени выраженности, а также неравномерная и сниженная экспрессия рецепторов к половым стероидам [25].

Межклеточная коммуникация имеет важное значение в функционировании любой ткани, включая эндометрий. L. Xu и соавт., используя технологию CellChat, пришли к выводу, что в ТЭ пути, участвующие в иммунных и воспалительных реакциях, оказались самыми активными [36]. Продуцируемый иммунокомпетентными клетками эндометрия провоспалительный цитокин ИЛ-6 косвенно влияет на восприимчивость эндометрия, трансформируя уровень E2, выполняет свои функции в образовании бластоцисты и имплантации эмбриона [37]. Соответственно, неадекватные уровни ИЛ-6 потенциально могут найти свое отражение в полноценности реализации функций эндометрия.

Комплексный подход к оценке состояния эндометрия представляется наиболее оправданным, поскольку позволяет изучить различные механизмы формирования его дисфункции. J. Alfeg и соавт. в 2017 г. исследовали экспрессию рецепторов половых стероидов, маркер пролиферации Kib7 и маркеры рецептивности эндометрия (CD61, VEGF, LIF и CD56) у женщин с нарушениями фертильности. Для этого биопсию эндометрия выполняли на поздней пролиферативной и средней секреторной фазах одного менструального цикла. Изученные маркеры показали отрицательную или слабую и неадекватную экспрессию в средней секреторной фазе в отличие от фертильных женщин [27]. Авторы предположили, что серьезный дефицит этих молекул, связанных с ангиогенезом, приводит к дефектам формирования васкулярного паттерна эндометрия. Е.В. Лагутиной (2022 г.), показано, что в основе патогенеза неудач

имплантации у пациенток с ТЭ лежит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия. Это подтверждается более низкой в сравнении с фертильными женщинами экспрессией эстрогеновых рецепторов в железах и строме эндометрия, а также прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, гиперэкспрессией прогестероновых рецепторов в железах эндометрия, снижением экспрессии маркера ангиогенеза CD34, гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора [18].

Понимание закономерностей и особенностей формирования ТЭ на данный момент далеко от полноты и однозначности [23, 25, 30, 38]. Тем не менее ряд отечественных ученых на этот счет выдвинули научную концепцию, согласно которой термин «хронический эндометрит» становится неуместным на определенном этапе развития патологического процесса, когда воспалительной реакции в чистом виде давно уже нет; вместо этого реализуется защитный механизм выживания клетки в изменившихся условиях в виде угнетения ее пластических факторов [12, 38]. При этом на ультраструктурном уровне могут быть выявлены признаки остаточной воспалительной реакции, оксидативного стресса, микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции [39]. Таким образом, согласно одному из основных диалектических законов целесообразно расценивать «ТЭ в большинстве случаев как качественно другой, более серьезный, патологический процесс в ткани, изначально запускаемый воспалением, но при этом с течением времени становящийся лишенным его классических признаков и характеризующийся глубинными вторичными структурно-функциональными нарушениями» [6, 7, 38].

Очевидно, что углубление понимания молекулярно-клеточных особенностей ТЭ может позволить разработать новые стратегии диагностики и терапии при эндометриальном бесплодии.

### Клинические аспекты

Важно понимать, что идиопатическая форма ТЭ, обусловленная индивидуальными особенностями гистоархитектоники ткани слизистой полости матки, может никак не проявляться клинически вплоть до планирования беременности и возникновения репродуктивных неудач.

Анамнестические данные по превалированию первичного [40] или вторичного [41, 42] бесплодия у пациенток с ТЭ противоречивы. Наряду с трудностями в реализации детородной функции доминирующим клиническим проявлением может стать гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций вплоть до вторичной маточной формы аменореи [7, 30, 42].

Вторичная форма ТЭ помимо указанных признаков, сопровождая основное заболевание, как правило, имеет его симптомы, выраженность и вариабельность которых определяются первопричиной. Так, например, последствия воспалительного процесса могут выражаться наличием синдрома тазовых болей, а эстрогендефицитное состояние проявляется комплексом вазомоторных, урогенитальных, психологических симптомов, характерных для климактерического синдрома.

### Диагностика ТЭ и маркеры рецептивности

Наиболее популярным, информативным, неинвазивным и доступным методом при ТЭ является ультразвуковая диагностика. На данный момент размер М-эхо 7 мм и менее, определяемый сонографически, большинство исследователей расценивают как предиктор имплантационных неудач при естественном зачатии и в циклах ВРТ [11, 14, 15].

На основе эхографических особенностей структуры эндометрия авторами [6] предложена следующая классификация: класс А (восприимчивый) характеризуется трехслойным типом эндометрия, который визуализирует-

ся как гипоезогенный эндометрий с четко выраженными гиперэзогенными участками и центральной эзогенной линией; класс В представляет собой изоэзогенный эндометрий с четкой центральной эзогенной линией; класс С (невосприимчивый) – однородный гиперэзогенный эндометрий. При помощи ультразвукового сканирования в динамике оцениваются увеличение толщины эндометрия, его трансформация из гипоезогенной полоски в трехслойный компактный вид в постовуляторном периоде. Полагают, что именно трехслойная структура эндометрия в «окно имплантации» ассоциирована с увеличением вероятности наступления беременности [23].

Помимо измерения толщины эндометрия ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выполнить доплерографию субэндометриального кровотока. По мнению некоторых специалистов [18], наиболее информативными сонографическими и доплерометрическими особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты в сравнении с фертильными женщинами ( $p \leq 0,001$ ) следует считать: снижение его толщины (М-эхо  $6,04 \pm 0,69$  против  $9,56 \pm 0,81$ ), отсутствие трехслойной эхоструктуры (35,1% против 100%), а также снижение маточного (средний пульсационный индекс в маточных артериях – соответственно  $3,15 \pm 0,34$  против  $2,46 \pm 0,13$ ) и субэндометриального кровотока (средний пульсационный индекс в спиральных артериях –  $0,69 \pm 0,18$  против  $0,49 \pm 0,01$ ). В других работах показано, что индекс васкуляризации, индекс кровотока и индекс васкуляризации-кровотока могут служить важными диагностическими маркерами рецептивности [43, 44].

С усовершенствованием аппаратов ультразвуковой диагностики появились новые параметры, позволяющие оценить рецептивность, в частности объем эндометрия и его перистальтику. В исследовании С. Zhang и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что частота наступления клинической беременности оказалась выше среди пациенток, у которых в день переноса эмбрионов по данным доплерометрии регистрировался кровоток в поверхностном слое, объем эндометрия превышал 3 мл и наблюдалась перистальтическая активность по типу FC-волн (от дна к шейке матки) [45]. Полагают, что сниженная перистальтическая активность в день переноса эмбриона может являться фактором успешной имплантации [46]. Однако стоит отметить, что сведения об использовании объема эндометрия в качестве предиктора имплантации весьма противоречивы [47, 48] и нуждаются в дополнительной оценке.

В настоящее время толщина и эхо-структура эндометрия остаются наиболее изученными и востребованными параметрами для оценки его состоятельности [23]. Однако без морфологического подтверждения УЗИ пока не может быть всеобъемлющим и самодостаточным инструментом диагностики, а биопсия – инвазивное вмешательство, применение которого должно быть разумно ограничено [7, 24].

Тем не менее «золотым стандартом» диагностики внутриматочной патологии остается гистероскопическая визуализация полости матки в сочетании с гистологическим исследованием. К дополнительным методам оценки можно отнести иммуногистохимическое и молекулярное исследование маркеров рецептивности эндометрия в период имплантационного окна.

Диагностическую гистероскопию с биопсией у женщин с эндометриальной гипоплазией выполняют во II фазе менструального цикла [25]. Эндоскопически для ТЭ характерна бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия, иногда с наличием внутриматочных синехий [6]. Для биопсии ткань эндометрия забирают пайпель-зондом, далее по необходимости выполняют бактериологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов. В морфологическом заключении описывают

равномерность распределения и стадии созревания желез эндометрия, характер плотности стромы, васкуляризацию, распределение и тонус сосудов стромы эндометрия, наличие пиноподий на поверхности эпителия желез [41]. По данным мировой литературы, иммуногистохимические и молекулярные маркеры рецептивности весьма широко изучают в аспекте их диагностической и прогностической ценности (в частности, интегрин, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, селектин, матриксные металлопротеиназы, колониестимулирующий фактор, цитокины, рецепторы хорионического гонадотропина, лютеинизирующего гормона и др.) [3, 7, 49–51]. При этом, несмотря на их многолетнее изучение, «идеального маркера» восприимчивости эндометрия пока не найдено за неимением достоверной прогностической точности [3].

### Современные подходы к лечебно-восстановительным воздействиям у женщин с эндометриальным бесплодием

С целью улучшения качества эндометрия в процессе подготовки к планируемой беременности учеными предложены различные способы, ряд из которых учитывает многофакторность этиопатогенеза его истончения. В числе предлагаемых методов – циклическая гормонотерапия, применение стволовых клеток (СК), колониестимулирующего фактора роста, плацентарных препаратов, цитокинов, сосудистых средств, витаминов и микроэлементов, микрохирургические методы (скретчинг), физиотерапия и др.

Традиционным подходом к лечению женщин с ТЭ в рамках прегравидарной подготовки является циклическая гормональная терапия [39]. Эстроген-гестагенная терапия проводится на протяжении 3–6 мес, причем из соображений безопасности отдается предпочтение трансдермальным формам эстрадиола [52].

В работе К.Г. Серебренниковой и соавт. (2017 г.) продемонстрировано, что прегравидарная подготовка пациенток с изначально ТЭ, которая включала в себя гормональную терапию в сочетании с приемом витаминов, увеличивает процент наступления беременности в 2 раза по сравнению с контрольной группой [40].

Для лечения ТЭ предложен тамоксифен, который в эндометрии проявляет себя как агонист эстрогенов. В одном из исследований по сравнению результатов гормональной терапии и тамоксифена последний оказался более эффективным. Однако сами исследователи сообщают, что на данный момент клиническая безопасность такой терапии пока не доказана [53].

Изучаются возможности применения гормона роста в лечении гипоплазии эндометрия, поскольку данный гормон выступает промоутером пролиферации и васкуляризации, а также регулирует механизмы экспрессии молекул адгезии, ассоциированные с имплантацией. Китайские исследователи сообщили, что на фоне применения гормона роста увеличилась частота имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) [54]. Однако зарегистрированы отдаленные негативные последствия для здоровья женщин при использовании данного метода, в связи с чем требуется его дальнейшее изучение в аспекте потенциальных рисков и пользы.

Поскольку одной из причин формирования ТЭ является предрасполагающий хронический эндометрит, некоторые исследователи полагают, что возможность коррекции рецептивности эндометрия может быть реализована через этиотропное воздействие на инфекционный фактор [55, 56]. Наряду с этим, по мнению других авторов, несмотря на то, что остаточная воспалительная реакция в ткани ТЭ имеет место, патологические структурно-функциональные изменения, как правило, выявляются в отсутствие патогенных микроорганизмов в полости матки [7, 24, 49, 57, 58].

В последние годы опубликовано большое количество работ по изучению возможностей регенеративной медицины, в том числе в гинекологической практике. Для воздействия на ТЭ предлагаются различные подходы, в частности применение СК, инфузии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet-rich Plasma – PRP) и др. В терапии СК наиболее часто используют мезенхимальные СК (mesenchymal stem cells – MSC) и их разновидности (СК костного мозга, пуповины, плаценты, менструальной крови, ткани эндометрия, жировой ткани). Использование СК связано с их разноплановым механизмом действия, который на молекулярно-клеточном уровне включает в себя хоминг-эффект, способность к дифференцировке, митохондриальный перенос, выделение экзосом и др. MSC также обладают иммуномодулирующим эффектом. В опыте А. Tersoglio и соавт. продемонстрировано, что применение MSC ткани эндометрия (enMSCs) приводит к значительному увеличению толщины эндометрия ( $5,24 \pm 1,24$  мм против  $9,93 \pm 0,77$  мм), а также к нормализации иммуногистохимических, гистологических, цитометрических показателей [59]. При этом рисками применения СК являются вероятность развития иммунных реакций, гиперпластических процессов, дороговизна процедуры.

Патогенетическая обоснованность инфузии аутологичной PRP заключается в том, что тромбоциты содержат большое количество факторов роста, цитокинов, хемотрактантов, которые высвобождаются при их активации, оказывая стимулирующее действие на пролиферацию, рост и дифференцировку клеток. В исследованиях С.Н. Занько и соавт. (2019 г.) сделан вывод о том, что внутриматочная инфузия PRP способствует увеличению толщины эндометрия и частоты наступления беременности [60]. Эти результаты согласуются с зарубежными данными [61]. И.А. Аполихиной и З.Н. Эфендиевой в 2021 г. запатентован новый способ лечения ТЭ путем непосредственного введения в толщу эндометрия аутологичной PRP на глубину 2–3 мм в объеме 35–40 мл иглой «МИТ». По их мнению, такой подход позволяет избежать повторных инфузий, а также обеспечивает локальное и точечное воздействие<sup>1</sup>.

В рамках регенеративной медицины также изучаются возможности аутологичной трансплантации экзогенно подготовленного эндометрия. В эксперименте R. Yokomizo и соавт. удалось культивировать эпителиальные клетки эндометрия на стромальных клетках эндометрия. По иммуногистохимическим маркерам такой эндометрий соответствовал интактному [62]. Безусловно, для внедрения в практику экзогенно синтезированного эндометрия необходимо больше исследований.

Если опираться на механизмы, лежащие в основе развития ТЭ, одним из компонентов комплексного лечения может стать цитокинотерапия [63]. А комбинация цитокинов с антимикробными пептидами, очевидно, позволит оказать более полное этиопатогенетическое воздействие на истонченный эндометрий в рамках прегравидарной подготовки [64, 65].

В зарубежных источниках отмечается эффективность лечения гипопластического эндометрия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [66–68]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вырабатываемый эндотелием, макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками, действует как фактор роста и цитокин. Он способствует децидуализации эндометрия и с помощью циклического медиатора аденозинмонофосфата за счет апокринного и паракринного действия индуцирует пролиферацию и дифференцировку эндометрия [68].

К медикаментозным методам коррекции эндометриальной дисфункции также можно отнести назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты, омега-3 жирных кислот, силденафила цитрата, L-аргинина, пентоксифиллина и витамина Е с целью улучшения кровоснабжения эндометрия и увеличения его толщины [69]. Однако в руководстве Канадского общества фертильности и андрологии от 2019 г. применение указанных средств для увеличения частоты наступления беременности не рекомендовано в связи с отсутствием крупных рандомизированных контролируемых исследований [9].

Д.М. Мирзаевой и соавт. (2022 г.) проведено исследование по изучению эффективности сочетанного применения гормональной терапии и курса орошения полости матки с помощью кавитированных растворов антисептика и цитопротектора цитохрома С в качестве прегравидарной подготовки. Для оценки результативности лечения помимо сонографического измерения толщины эндометрия и частоты наступления беременности проанализирован уровень  $\alpha$ -2-микроглобулина фертильности, повышение которого может служить маркером предимплантационного периода. Итогом 3 курсов лечения стало достоверное повышение  $\alpha$ -2-микроглобулина фертильности, а также статистически значимое увеличение толщины эндометрия по сравнению с группой получавших только гормональное лечение [70].

К хирургическим методам лечения относятся гистероскопический адгезиолизис синехий при синдроме Ашермана и «скретчинг» эндометрия. Последний предусматривает нанесение биопсийными щипцами продольных царапин (каждая длиной 20 и глубиной 2 мм) на обеих боковых и задней поверхностях матки, что позволяет индуцировать децидуализацию эндометрия, усиливая таким образом репаративные процессы [23]. Считается, что дозированное повреждение эндометрия до момента открытия «окна имплантации» способствует его децидуализации и готовит к имплантации. Однако результаты более поздних работ оказались не столь оптимистичны. В частности, M. Yavangi и соавт. в 2021 г. пришли к выводу, что эндометриальный скретчинг не повышает частоту имплантации и клинической беременности [71]. Авторы Кокрановского обзора S. Lensen и соавт. (2021 г.) подтвердили, что влияние скретчинга на живорождение и клиническую беременность у женщин, перенесших ЭКО, не выяснено, а потому рутинное использование данной манипуляции у пациенток перед ЭКО неоправданно [72].

Сочетание медикаментозного и физиотерапевтического воздействия обнадеживает относительно усиления лечебного эффекта. С.В. Хабаров (2019 г.) зарегистрировал методику лечения ТЭ, которая заключается в проведении 2–3 циклов ультразвукового лечения с использованием раствора хлорида натрия или хлоргексидина или Диоксида в комплексе с внутривенным введением гидролизата плаценты человека 2 раза в неделю в течение 5 нед. Автор сообщил, что эффективность такой методики составляет более 75%<sup>2</sup>. М.Г. Шнейдерман и соавт. предложен метод прегравидарной подготовки в виде трехкратного орошения эндометрия газовой смесью ( $\text{CO}_2$  и  $\text{N}_2$ ). По результатам исследования это привело к статистически значимому увеличению толщины эндометрия ( $9,18 \pm 1,23$  мм против  $5,98 \pm 0,66$  мм). Данный результат исследователи объясняют тем, что углекислый газ обладает сосудорасширяющим эффектом, повышает скорость экстракции кислорода тканями, усиливает репарацию, в то время как азот, входящий в состав белковых молекул, обеспечивает нормальный уровень жизненно важных процессов в клетках и тканях [8].

<sup>1</sup>Патент РФ 2748490. Способ лечения «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста при помощи аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. И.А. Аполихина, З.Н. Эфендиева. Заявл. 01.02.2020. Оpubл. 26.05.2021.

<sup>2</sup>Патент РФ 2709229. Способ лечения тонкого эндометрия. С.В. Хабаров. Заявл. 05.08.2019. Оpubл. 17.12.2019.

Авторы систематического обзора [73], оценившие результаты разных методов лечения гипоплазии эндометрия в 2019 г., заявили, что в настоящее время отсутствуют веские основания отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты. В связи с этим идет поиск разумных и обоснованных сочетаний различных методов воздействия на ТЭ. В частности, Е.В. Лагутиной (2022 г.) показано, что комплекс лечения, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, более эффективен в сравнении с циклической гормонотерапией в преодолении неудач имплантации у инфертильных пациенток [18]. Однако и в данном случае частота наступления беременности остается относительно невысокой.

## Заключение

Таким образом, эндометрий играет ключевую роль в реализации репродуктивной функции, а оценка его состояния и коррекция нарушений – неотъемлемая часть оказания медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. Однако в диагностике эндометриального бесплодия и в его преодолении существует еще много нерешенных проблем. Несмотря на годы изучения невосприимчивого эндометрия, предлагаемые лечебно-диагностические подходы по-прежнему не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью. Восстановление структуры и функции слизистой полости матки может повысить шансы на преодоление бесплодия и улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе [49], ассоциированными с эндометриальной дисфункцией.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2016;94(1):10-5 [Ermolenko KS, Radzinsky VE, Rapoport SI. The current state of the problem of the implementation of the fertile function of women of late reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(1):10-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.2.21-26
- Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1). Ссылка активна на 26.06.2024 [Female infertility. Clinical guidelines. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1). Accessed: 26.06.2024 (in Russian)].
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23. DOI:10.1093/humupd/dmy044

- Du J, Lu H, Yu X, et al. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(12):e19111. DOI:10.1097/MD.0000000000001911
- Bu Z, Yang X, Song L, et al. The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):99. DOI:10.1186/s12958-019-0545-0
- Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9 [Orazov MR, Krasnopol'skaya KV, Silant'yeva ES, et al. «Problematic» endometrium as a factor of infertility: the search for ways to overcome it continues. *Trudnyy patient*. 2020;18(8-9):13-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10054
- Мотовилова Т.М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново, 2022 [Motovilova TM. Etiopatogeneticheskie aspekty khronicheskogo endometrita i "tonkogo endometriia". Differentsirovannyye podkhody k diagnostike, lecheniu i reabilitatsii u zhenshchin s narusheniyami fertill'nosti: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Ivanovo, 2022 (in Russian)].
- Шнейдерман М.Г., Левков Л.А., Калинина Е.А., и др. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению. *Акушерство и гинекология*. 2015;15:1-7 [Shneyderman MG, Levkov LA, Kalinina EA, et al. A new procedure for pregravid preparation of the thin endometrium is an alternative to hormonal treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;15:1-7 (in Russian)].
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49-62. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.02.013
- 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
- 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
- Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:65-73 [Marinkin IO, Trunchenko NV, Volchek AV, et al. Inflammatory markers in the normal and thin endometrium in chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;2:65-73 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.2.65-73
- Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1):86-9 [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Thin endometrium as a cause of reproductive losses and unsuccessful IVF attempts (literature review). *Mediko-sotsialnye problemy semii*. 2020;25(1):86-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.65
- Du J, Lu H, Yu X, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18848. DOI:10.1097/MD.00000000000018848
- Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuijian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239120. DOI:10.1371/journal.pone.0239120
- Greenewald ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):808-15. DOI:10.1111/aogs.13349
- Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, et al. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(2):hoab011. DOI:10.1093/hropen/hoab011
- Лагутина Е.В. Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022 [Lagutina EV. Effektivnost' preodoleniya besplodiia matochnogo geneza, obuslovlennogo gipoplaziiie endometriia, s ispol'zovaniem fizicheskikh metodov lechenia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):93-100 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The effect of "scattered puzzles": implantation disorders in chronic endometritis. *Ginekologiya*. 2020;22(6):93-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200493
- Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(1):3-8. DOI:10.4103/0974-1208.178632
- Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;15:1001-4 [Makarenko TA, Nikiforova DE. Modern opportunities in treatment of Asherman syndrome. *RMJ. Mat i ditya*. 2016;15:1001-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.5.20-28
- Azumaguchi A, Henmi H, Ohnishi 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. DOI:10.1111/jog.13254

23. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Secrets of reproductive failures: «thin» endometrium. *Reproduktivnaia meditsina*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
24. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьева О.С., и др. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции. *Медицинский альманах*. 2017;6(51):80-3 [Motovilova TM, Kachalina TS, Zinovieva OS, et al. The role of endometriopathy in the issue of reproductive failures and variants of its correction. *Meditsinskii almanakh*. 2017;6(51):80-3 (in Russian)].
25. Тolibова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Морфологическая оценка гипопластического (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):39-48 [Tolibova GH, Tral TG, Kogan IYu. Morphological evaluation of the hypoplastic endometrium in women with ineffective art protocol. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2020;69(5):39-48 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD69539-48
26. Плясунова М.П. Восстановление морфофункционального состояния эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018; с. 5-10 [Pliasonova MP. Vosstanovlenie morfofunktsionalnogo sostoiianiia endometriia posle povtornykh nerazvivaiushchikhsia beremennostei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018; p. 5-10 (in Russian)].
27. Alfer J, Happel L, Dittrich R, et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(7):756-64. DOI:10.1055/s-0043-111899
28. Занозин А.С., Демура Т.А., Колосовский Д.Ю., и др. Нарушение рецептивности эндометрия при первичном бесплодии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и наследственной тромбофилией. *Архив патологии*. 2016;78(6):23-9 [Zanozin AS, Demura TA, Kolosovskiy DYU, et al. Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia. *Arkhiv Patologii*. 2016;78(6):23-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/201678623-29
29. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;5:69-74 [Radzinsky VE, Petrov YuA, Polina ML. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017;5:69-74 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
30. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федорова А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Krasnopol'skaya KV, Ershova IYu, Fedorova AA. Tonkii endometrii. Lecheniie besplodiia u zhenshchin s gipoplaziei endometriia. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
31. Lv H, Zhao G, Jiang P, et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(8):e2115912119. DOI:10.1073/pnas.2115912119
32. Lei L, Lv Q, Jin Y, et al. Angiogenic Microspheres for the Treatment of a Thin Endometrium. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(10):4914-20. DOI:10.1021/acsbomaterials.1c00615
33. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., и др. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):38-43 [Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II, et al. Immunohistochemical and morphometric analysis of thin endometrium. *Problemy reproduksii*. 2021;27(5):38-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212705138
34. Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, et al. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqz005. DOI:10.1210/endo/bqz005
35. Guo X, Yi H, Li TC, et al. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):253. DOI:10.3390/biom11020253
36. Xu L, Fan Y, Wang J, Shi R. Dysfunctional intercellular communication and metabolic signaling pathways in thin endometrium. *Front Physiol*. 2022;13:1050690. DOI:10.3389/fphys.2022.1050690
37. Rehman R, Ashraf M, Jasmine A, et al. Cytokines and endometrial receptivity after intracytoplasmic sperm injection – A cohort study at Islamabad. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(6):862-6.
38. Илизарова Н.А., Дзамуков Р.А., Сабирова В.Л., и др. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский альманах*. 2017;6:72-4 [Ilizarova NA, Dзамukov RA, Sabirova VL, et al. Complex investigation and treatment of endometrial pathology in patients with repeated IVF failures. *Meditsinskii Almanakh*. 2017;6:72-4 (in Russian)].
39. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. М.: StatusPraesens, 2024 [Pregavidarnaia podgotovka. Klinicheskii protokol Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Versiia 3.1. Moscow: StatusPraesens, 2024 (in Russian)].
40. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.Л., Ванке Е.С., и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017;(3):139-46 [Serebrennikova KG, Kuznetsova EP, Vanke ES, et al. Pregavid preparation in patients with the thin endometrium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(3):139-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.3.139-46
41. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., и др. Новые аспекты диагностики рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):73-82 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Chistyakova GN, et al. New aspects of the diagnosis of endometrial receptivity in patients with reproductive failure. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(6):73-82 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20181806173
42. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014 [Volkova EYu. Pregavidarnaia podgotovka zhenshchin s narusheniem reproduktivnoi funktsii i «tonkim» endometriem: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
43. Wang J, Xia F, Zhou Y, et al. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J Ultrasound Med*. 2018;37(1):149-63. DOI:10.1002/jum.14319
44. Koo HS, Park CW, Cha SH, Yang KM. Serial Evaluation of Endometrial Blood Flow for Prediction of Pregnancy Outcomes in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation and In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *J Ultrasound Med*. 2018;37(4):851-7. DOI:10.1002/jum.14418
45. Zhang CH, Chen C, Wang JR, et al. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907874. DOI:10.3389/fendo.2022.907874
46. Chung CH, Wong AW, Chan CP, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):240-7. DOI:10.1016/j.rbmo.2016.12.011
47. Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):949-54. DOI:10.1080/09513590.2019.1604660
48. Boza A, Oznur DA, Mehmet C, et al. Endometrial volume measured on the day of embryo transfer is not associated with live birth rates in IVF: A prospective study and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;101767. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101767
49. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему. *Фарматека*. 2018;6(359):15-22 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB. «Thin» endometrium – modern view of the problem. *Farmateka*. 2018;6(359):15-22 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2018.6.15-22
50. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Orazov MR, Radzinskii VE, Lokshin VN. Besplodnyi brak. Versii i kontraversii. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
51. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. Программа диагностики нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Уральский медицинский журнал*. 2017;153(9):119-27 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Chistyakova GN. Diagnostics program of endometrial receptivity disorders in patients with reproductive failures. *Uralskiy Meditsinskii Zhurnal*. 2017;153(9):119-27 (in Russian)].
52. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). М.: StatusPraesens, 2015 [Nerazvivaiushchaisia beremennost. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny). Moscow: StatusPraesens, 2015 (in Russian)].
53. Ji M, Fu X, Huang D, et al. Effect of tamoxifen in patients with thin endometrium who underwent frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195181. DOI:10.3389/fendo.2023.1195181
54. Cui N, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):27-35. DOI:10.1007/s40618-018-0877-1
55. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Мудров В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. *Фарматека*. 2022;29(6):86-95 [Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Mudrov VA. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis. *Farmateka*. 2022;29(6):86-95 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.6.86-95
56. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р., и др. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):5-12 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR, et al. Correction of angiogenesis disorders in patients with chronic endometritis: a pilot study. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(5):5-12 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-5-12
57. Ордянец И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Ordyanets IM, Kogan EA. Puti preodoleniia privychnogo nevynashivaniia. Sanogenez endometriia v profilaktike retsivida vykidysha: vozmozhnosti sistemoi enzimoterapii. Informatsionnyi biulleten. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
58. Вартачан Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Девятый И.М. Фармакотерапия «тонкого» эндометрия в программах переноса размороженных эмбрионов. *Проблемы репродукции*.

- 2021;27(6):97-106 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Deviatov IM. Pharmacological options for "thin lining" in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Problemy reprodukcii*. 2021;27(6):97-106 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212706197
59. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(2):118-27. DOI:10.5935/1518-0557.20190061
60. Занько С.Н., Занько Ю.В., Лысенко О.В., и др. Метод внутриматочной инфузии обогащенной тромбоцитами плазмы при синдроме «тонкого» эндометрия (Предварительные результаты). *Охрана материнства и детства*. 2019;2(34):62-5 [Zanko SN, Zanko YuV, Lysenko OV, et al. The method of intrauterine platelet-rich plasma infusion in the syndrome of "thin" endometrium (preliminary results). *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2019;2(34):62-5 (in Russian)].
61. Wang X, Liu L, Mou S, et al. Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *J Cell Biochem*. 2019;120(5):7403-11. DOI:10.1002/jcb.28014
62. Yokomizo R, Fujiki Y, Kishigami H, et al. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):130. DOI:10.1186/s13287-021-02188-x
63. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):46-50 [Lysenko OV, Rozhdectvenskaya TA. The problem of "thin" endometrium in reproductive medicine: experience of application of recombinant Interleukin-2 to prepare patients to assisted reproductive technologies programs. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. 2017;66(4):46-50 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD66446-50
64. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., и др. Эффективность локальной цитокино-терапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;2:91-100 [Tapil'skaya NI, Tolibova GK, Savicheva AM, et al. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;2:91-100 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.2.91-100
65. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А., и др. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):7-12 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA, et al. The effectiveness of chronic endometritis treatment in women with a history of implantation failures. *Tрудnyi Patsient*. 2020;18(8-9):7-12 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10053
66. Song L, Zhang Q, Zhu S, Shan X. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Combined With Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation in Treatment of Unresponsive Thin Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles. *Front Reprod Health*. 2021;3:647336. DOI:10.3389/frph.2021.647336
67. Xie Y, Zhang T, Tian Z, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(2). DOI:10.1111/aji.12701
68. Miralaei S, Ashrafi M, Arabipour A, et al. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: A case-series of therapy with granulocyte colony stimulating factor. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):923-8. DOI:10.18502/ijrm.v17i12.5797
69. Эфендиева З.Н., Маковская Д.С., Аполихина И.А. Эффективные методы лечения «тонкого» эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. *Фарматека*. 2023;30(4-5):145-9 [Efendieva ZN, Makovskaya DS, Apolikhina IA. Effective methods of treatment of "Thin" endometrium in patients of reproductive age. *Farmateka*. 2023;30(4-5):145-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2023.4-5.145-149
70. Мирзаева Д.М., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х., и др. Оптимизация ведения женщин с «тонким» эндометрием и репродуктивными неудачами при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):63-71 [Mirzaeva DM, Abusueva ZA, Hashaeva TH, et al. Optimization of management of women with hypoplastic endometrium in preparation for IVF with reproductive failures. *Problemy reprodukcii*. 2022;28(6):63-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222806163
71. Yavangi M, Varmaghani N, Pirdehghan A, et al. Comparison of pregnancy outcome in intrauterine insemination-candidate women with and without endometrial scratch injury: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(5):457-64. DOI:10.18502/ijrm.v19i5.9255
72. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD009517. DOI:10.1002/14651858.CD009517.pub4
73. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2217-31. DOI:10.1007/s10815-019-01576-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCOR.RU