



НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Худоёрова Дилдора Рахимовна
Курбаниязова Феруза Зафаржоновна
Самаркандский Государственный Медицинский Университет

Аннотация. Тонкий эндометрий (ТЭ) — клиническая ситуация, при которой толщина эндометрия перед переносом эмбриона или в предполагаемое «окно имплантации» остается недостаточной, что ассоциируется с ухудшением имплантации и показателей беременности в программах ВРТ. На практике чаще всего используют порог <7 мм (особенно для циклов переноса размороженных эмбрионов), хотя в исследованиях встречаются диапазоны $\leq 6-8$ мм, а универсального диагностического критерия не существует. Патогенез ТЭ многофакторный и включает последствия внутриматочных вмешательств и воспалительных состояний (например, хронического эндометрита), нарушения ангиогенеза и перфузии (высокое сосудистое сопротивление), дисрегуляцию гормонального ответа и молекулярных маркеров рецептивности. Клинически ТЭ связан со снижением частоты клинической беременности и живорождения, а также с ростом риска неблагоприятных акушерских исходов в отдельных когортах. Современные стратегии лечения ТЭ включают: оптимизацию эстроген-прогестиновой подготовки (варианты путей введения и длительности), фармакологические методы улучшения кровотока/эндометриальной перфузии (например, силденафил, пентоксифиллин + витамин Е, ацетилсалициловая кислота в низких дозах — с противоречивой доказательной базой), внутриматочные инфузии факторов/биопрепаратов (G-CSF, PRP), а также регенеративные подходы (МСК и их внеклеточные везикулы/экзосомы). Несмотря на рост числа исследований, многие методы остаются ограниченными небольшими выборками, гетерогенностью критериев ТЭ и конечных точек; для части вмешательств показана вариабельность эффективности и отсутствие влияния на «жесткие» исходы (живорождение) в отдельных работах.

Ключевые слова: тонкий эндометрий; толщина эндометрия; рецептивность эндометрия; ВРТ; эстрогены; PRP; G-CSF; мезенхимальные стволовые клетки; ангиогенез; силденафил.

NEW ADVANCES IN THE TREATMENT OF THIN ENDOMETRIUM (LITERATURE REVIEW)

Xudoyarova Dildora Raximovna
Kurbaniyazova Feruza Zafarjonovna
Samarkand State Medical University

Abstract. Thin endometrium (TE) is a clinical condition in which endometrial thickness before embryo transfer or during the presumed “window of implantation” remains insufficient, and this is associated with impaired implantation and reduced pregnancy outcomes in assisted reproductive technology (ART) programs. In clinical practice, a threshold of <7 mm is most commonly used (especially in frozen-thawed embryo transfer cycles), although studies report ranges of $\leq 6-8$ mm, and no universally accepted diagnostic criterion exists. The pathogenesis of TE is multifactorial and includes the consequences of intrauterine interventions and inflammatory

conditions (e.g., chronic endometritis), impaired angiogenesis and endometrial perfusion (high vascular resistance), as well as dysregulation of hormonal responses and molecular markers of endometrial receptivity. Clinically, TE is associated with reduced clinical pregnancy and live birth rates, as well as an increased risk of adverse obstetric outcomes in certain cohorts. Current treatment strategies for TE include optimization of estrogen–progesterone preparation (different routes of administration and duration), pharmacological approaches aimed at improving blood flow/endometrial perfusion (e.g., sildenafil, pentoxifylline plus vitamin E, low-dose acetylsalicylic acid—supported by conflicting evidence), intrauterine infusion of growth factors/biological agents (G-CSF, PRP), and regenerative approaches (mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles/exosomes). [6–12] Despite the growing number of studies, many interventions are limited by small sample sizes, heterogeneity of TE definitions and outcome measures; for some treatments, variable efficacy and a lack of impact on “hard” outcomes (live birth) have been reported in individual studies.

Keywords: thin endometrium; endometrial thickness; endometrial receptivity; assisted reproductive technologies; estrogens; platelet-rich plasma; granulocyte colony-stimulating factor; mesenchymal stem cells; angiogenesis; sildenafil.

Введение. Имплантация эмбриона зависит от качества эмбриона и рецептивности эндометрия — способности эндометрия обеспечить адгезию и инвазию бластоцисты в ограниченный период «окна имплантации». [14] В клинической практике одним из наиболее доступных суррогатных маркеров состояния эндометрия считается толщина эндометрия (endometrial thickness, EMT) по данным трансвагинального УЗИ. [1,2] ТЭ является частой проблемой в репродуктивной медицине, особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста и при наличии внутриматочных факторов (после кюретажей, гистероскопических вмешательств, при синдроме Ашермана/эндометриальном фиброзе, хроническом эндометрите). [4,5] В крупных анализах программ ЭКО показано снижение частоты клинической беременности и живорождения при уменьшении EMT ниже ориентировочно 8 мм в свежих циклах и 7 мм в циклах frozen–thaw, хотя часть работ подчёркивает отсутствие «абсолютного» порога, при котором живорождение становится невозможным. [3,13]

Определение тонкого эндометрия. Единого стандарта нет: в литературе встречаются пороги ≤ 6 , ≤ 7 и ≤ 8 мм, зависящие от дизайна исследования и типа цикла ВРТ. [2,3] Наиболее распространённый «практический» критерий в контексте переноса эмбрионов — EMT < 7 мм (особенно для FET), но современные данные демонстрируют континуальную связь EMT и исходов без строгого «обрыва» на одной цифре. [3,13]

Этиология и патогенез. Причины ТЭ условно группируют на: 1) внутриматочные/структурные (спайки, повреждение базального слоя, поствоспалительные изменения) 2) воспалительные (в т.ч. хронический эндометрит),

медикаментозно-индуцированные/ятрогенные (последствия вмешательств, некоторые схемы стимуляции), 3) идиопатические. [4,5]

Ключевые патофизиологические элементы включают: 1) дефицит ангиогенеза и перфузии, повышение сосудистого сопротивления маточных артерий/субэндометриального кровотока; 2) снижение экспрессии факторов ангиогенеза (например, VEGF) и маркеров рецептивности; 3) дисбаланс локального воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса (в т.ч. при эндометриальном фиброзе). [4,5,11]

Клиническое значение и риски. ТЭ ассоциируется с уменьшением частоты имплантации и клинической беременности в программах ВРТ; в больших выборках также показано снижение частоты живорождения при меньшей EMT, особенно в frozen–thaw циклах. [3] Одновременно ряд исследований подчёркивает, что беременность возможна и при EMT < 7 мм, а отмена переноса только по толщине может быть не всегда обоснована, что

требует индивидуализации тактики и оценки совокупных факторов (возраст, эмбрион, причина ТЭ, доплер-параметры, анамнез). [13]

Лечение тонкого эндометрия: современный спектр подходов. Оптимизация гормональной подготовки (эстроген/прогестин). Эстрогены стимулируют пролиферацию эндометрия через рецепторные механизмы и модуляцию локальных цитокинов, влияющих на рецептивность. [15] Клинически обсуждаются различия путей введения (пероральный, трансдермальный, вагинальный) и длительности экспозиции; при рефрактерном ТЭ нередко используют индивидуализированные «продолжительные» схемы, при обязательной защите эндометрия прогестинами из-за рисков гиперплазии при длительном воздействии эстрогенов. [6,15]

Улучшение эндометриальной перфузии и ангиогенеза (вазоактивные/антиоксидантные стратегии). Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин). В классическом проспективном рандомизированном исследовании у пациенток с ТЭ при ВМИ аспирин улучшал показатели беременности и «паттерн» эндометрия, но не давал значимого прироста толщины и доплер-индексов. [16] В ЭКО-популяции также публиковались данные об отсутствии пользы аспирина для исходов и ЕМТ, что отражает противоречивость доказательств. [17]

Силденафил (вагинально). Силденафил рассматривают как средство улучшения маточного кровотока; клинические результаты неоднородны: имеются исследования, показывающие потенциальное улучшение эндометриальных параметров и/или исходов у части пациенток, однако доказательная база ограничена и требует дальнейших РКИ с едиными критериями включения (рефрактерный ТЭ, повторные неудачи). [7]

Пентоксифиллин + витамин Е (токоферол). Комбинация антиоксидантного и вазоактивного воздействия обсуждается как вариант для пациенток с рефрактерным ТЭ; в исследованиях показано увеличение толщины эндометрия и улучшение ряда параметров у части пациенток, однако дизайн работ и популяции неоднородны. [18]

Внутриматочные инфузии факторов роста/цитокинов. G-CSF (филграстим) — внутриматочная перфузия/инфузия. Ранние сообщения и отдельные когортные исследования описывали увеличение ЕМТ и наступление беременности у пациенток с рефрактерным ТЭ. [19,20] Вместе с тем плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в общей IVF-популяции не показало влияния G-CSF на ЕМТ и частоту клинической беременности/имплантации, что подчёркивает необходимость чёткого отбора именно рефрактерных случаев ТЭ и стандартизации протоколов. [8] Аутологичная обогащённая тромбоцитами плазма (PRP). PRP — аутологичный концентрат тромбоцитов, содержащий ряд факторов роста (в т.ч. VEGF, PDGF и др.), которые теоретически могут усиливать пролиферацию, ангиогенез и экспрессию маркеров рецептивности. [9–11] Систематические обзоры и мета-анализы последних лет в целом поддерживают, что внутриматочное введение PRP может увеличивать ЕМТ и улучшать показатели беременности у части пациенток с ТЭ, однако подчёркивается необходимость более качественных РКИ, унификации доз/кратности и оценки «жёстких» исходов (живорождение). [10,11] Регенеративная медицина: мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и внеклеточные везикулы/экзосомы.

Стволовые/прогениторные подходы рассматриваются прежде всего у пациенток с выраженным повреждением эндометрия (фиброз, синдром Ашермана, атрофический/рефрактерный эндометрий). Обзорные работы и экспериментальные модели демонстрируют потенциал МСК (костномозговых и других источников) в восстановлении эндометрия, уменьшении фиброза и улучшении сосудистого роста. [12,21,22] Отдельные клинические исследования и серии случаев описывают улучшение ЕМТ и репродуктивных исходов после клеточных вмешательств, но эти методы остаются технологически сложными, дорогими и требуют строгой регуляторной, этической и онкологической оценки

безопасности.

[12,22]

Перспективным направлением считается «бесклеточная» терапия — экзосомы/внеклеточные везикулы МСК, которые могут передавать регуляторные микроРНК/белки и опосредовать регенерацию и ангиогенез при потенциально более высокой биостабильности и меньших рисках, чем трансплантация живых клеток; однако клиническая доказательная база пока ранняя. [23,24]

Комплементарные методы (как адъюванты). Некоторые исследования оценивают акупунктуру и иные комплементарные вмешательства как адъювант к стандартной гормональной подготовке; результаты варьируют, качество доказательств неоднородно, поэтому подход требует осторожной интерпретации и не должен подменять методы с доказанной эффективностью. [25]

Заключение. Тонкий эндометрий — гетерогенное состояние, при котором ухудшение исходов ВРТ обусловлено сочетанием структурных повреждений, воспаления, недостаточной перфузии и молекулярных нарушений рецептивности. [4,5] Наиболее перспективные направления последних лет включают PRP и регенеративные технологии (МСК/экзосомы), однако для большинства вмешательств всё ещё не хватает крупных, хорошо спланированных РКИ с унифицированными критериями ТЭ и фокусом на живорождении. [10–12,23] Практически целесообразна персонализированная стратегия: уточнение причины ТЭ (включая внутриматочную патологию/воспаление), оптимизация гормональной подготовки, и только затем — применение адъювантов в зависимости от фенотипа (перфузионный/фиброзный/воспалительный/идиопатический). [6,13]

Список литературы

1. Moshkalova, G., et al. (2023). Endometrial thickness and live birth rates after IVF. *Acta Biomedica*.
2. Liu, K. E., Hartman, M., Hartman, A., & Luo, Z.-C. (2018). Impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen–thaw IVF outcomes: Analysis of over 40,000 embryo transfers. *Human Reproduction*, 33(10), 1883–1891.
3. Liu, K. E., et al. (2018). Impact of a thin endometrial lining on reproductive outcome in frozen–thawed embryo transfer cycles. *Human Reproduction*.
4. Wang, Y., et al. (2024). New advances in the treatment of thin endometrium. *Frontiers in Endocrinology*.
5. Saad-Naguib, M. H., et al. (2024). Impaired receptivity of thin endometrium: Therapeutic opportunities and challenges. *Frontiers in Endocrinology*.
6. Liu, K. E., & Greenblatt, E. (2019). Management of thin endometrium in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*.
7. Moini, A., et al. (2019). The effect of vaginal sildenafil on the outcome of assisted reproductive technology cycles: A pilot comparative study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*.
8. Barad, D. H., et al. (2014). A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in IVF. *Fertility and Sterility*.
9. Yahyaei, A., et al. (2024). Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma can improve reproductive outcomes in patients with recurrent implantation failure. *Scientific Reports*.
10. Liu, X., et al. (2024). Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*.
11. Castells, I., et al. (2025). Endometrial infusion with plasma rich in growth factors / platelet-derived preparations in reproductive medicine (review). *Journal of Clinical Medicine*.
12. Zhao, J., et al. (2015). Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium. *Reproductive Sciences*.
13. Ata, B., et al. (2023). Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: No clear threshold. *Fertility and Sterility*.

14. (Обзор по окну имплантации и рецептивности) Liu, K. E., & Greenblatt, E. (2019). Management of thin endometrium in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*.
15. Wang, Y., et al. (2024). New advances in the treatment of thin endometrium (механизмы эстроген-зависимой пролиферации и рецептивности). *Frontiers in Endocrinology*.
16. Hsieh, Y. Y., et al. (2000). Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: A prospective randomized study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*.
17. Hurst, B. S., et al. (2005). Low-dose aspirin does not improve ovarian stimulation, endometrial thickness, or pregnancy rates in IVF. *Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction*.
18. Lédée-Bataille, N., et al. (2002). Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation program. *Human Reproduction*, 17(5), 1249–1253.
19. Gleicher-подход (обобщение ранних сообщений): Xu, B., et al. (2015). Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor. *Reproductive BioMedicine Online*.
20. Li, Y., et al. (2014). Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. *Reproductive Sciences*.
21. Singh, N., et al. (2020). Autologous bone marrow-derived stem cell therapy for refractory Asherman syndrome/atrophic endometrium (clinical experience). *Journal of Human Reproductive Sciences*.
22. Azizi, R., et al. (2018). Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium (review). *Gynecology Obstetrics & Fertility / Reproductive Medicine*.
23. Saad-Naguib, M. H., et al. (2024). MSC secretome and regenerative mechanisms relevant to thin endometrium (review). *Frontiers in Endocrinology*.
24. Gharibeh, N. (2022). Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome (обзор/диссертационный обзор). *[PDF/Review]*.
25. Wang, Y., et al. (2024). New advances... (раздел по акупунктуре/адыювантным методам и уровню доказательности). *Frontiers in Endocrinology*.