

Н. В. Царева¹, С. Н. Царева²

ЛЕЧЕНИЕ МАТОЧНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В литературе термин «гипоплазия эндометрия» является синонимом понятия «тонкий эндометрий». При этом подразумевается размер толщины эндометрия при УЗИ исследования на 20–22 сутки менструального цикла 7 мм и менее. Результаты лечения маточного бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия на сегодняшний день нельзя признать удовлетворительными. При гипоплазии эндометрия стандартная терапия по протоколам маточного бесплодия не эффективна у каждой третьей из пациенток. В основе лекарственной терапии «тонкого эндометрия» по-прежнему остается применение препаратов половых гормонов. В дополнение к стандартной терапии широко используются антиоксиданты, ацетилсалициловая кислота и физиотерапевтическое лечение. При неэффективности традиционного лечения показано внутриматочное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Перспективным направлением, позволяющим увеличить рецептивность эндометрия и вероятность зачатия, представляется использование в комплексе с гормональным лечением клеточной регенераторной терапии эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками полученными, из менструальной крови. В большинстве уже опубликованных алгоритмов лечения бесплодия при гипоплазии эндометрия отсутствуют четкие и понятные критерии индивидуального отбора пациенток. Для повышения эффективности использования вспомогательных репродуктивных технологий необходимы дальнейшие исследования по разработке эффективных патогенетически обоснованных методик целенаправленного отбора таких пациенток для традиционного гормонального лечения или клеточной регенераторной терапии эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками.

Ключевые слова: гипоплазия эндометрия, маточное бесплодие, рецептивность эндометрия, лечение бесплодия, половые гормоны, эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки.

N. V. Tsareva, S. N. Tsareva

TREATMENT OF UTERINE INFERTILITY IN ENDOMETRY HYPOPLASIA

In the literature, the term «endometrial hypoplasia» is synonymous with the concept of «thin endometrium». This implies the size of the thickness of the endometrium during ultrasound examination on the 20–22 day of the menstrual cycle of 7 mm or less. The results of treatment of uterine infertility in women with endometrial hypoplasia today can not be considered satisfactory. With endometrial hypoplasia, standard therapy according to the protocols of uterine infertility is not effective in every third of the patients. The basis of drug therapy of the «thin endometrium» is still the use of sex hormone preparations. In addition to standard therapy, antioxidants, acetylsalicylic acid, and physiotherapy are widely used. With the ineffectiveness of traditional treatment, intrauterine administration of a granulocyte colony stimulating factor is indicated. A promising direction that allows increasing the receptivity of the endometrium and the probability of conception seems to be the use of endometrial mesenchymal stem cells obtained from menstrual blood in combination with hormonal treatment of cell regenerative therapy. Most already published infertility treatment algorithms for endometrial hypoplasia lack clear and understandable criteria for individual patient selection. To increase the efficiency of using assisted reproductive technologies, further studies are needed to develop effective pathogenetically based methods for the targeted selection of such patients for traditional hormonal treatment or cell regenerative therapy with endometrial mesenchymal stem cells.

Key words: endometrial hypoplasia, uterine infertility, endometrial receptivity, infertility treatment, sex hormones, endometrial mesenchymal stem cells.

По данным ВОЗ бесплодие и ранние потери беременности регистрируется в среднем у каждой шестой супружеской пары и их частота продолжает увеличиваться. Широкое внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к тому, что ведущее значение среди всех непреодолимых причин бесплодия приобрел маточный фактор, обусловленный нерецептивностью эндометрия. Несмотря на очевидные успехи в репродуктологии, отсутствие эффективных способов воздействия на нерецептивный эндометрий является основной причиной неудач методов ВРТ. Программное завещание высказанное R. G. Edwards в 2006 году [1] «Проблема повышения вероятности имплантации является последним не преодоленным барьером на пути развития вспомогательных репродуктивных технологий» по-прежнему остается актуальным. При хорошем качестве эмбриона успех имплантации определяется именно рецептивностью материнского эндометрия, который за счет продукции специфического комплекса молекул адгезии, факторов роста и цитокинов обеспечивает процессы ориентации, адгезии, имплантации и инвазии бластоцисты [2]. Нарушение образования или механизмов действия большого количества факторов, обеспечивающих рецептивность эндометрия, частично или полностью негативно влияет на зачатие и дальнейшее сохранение беременности. Очевидно, что пока еще не все подобные регуляторы эндометриального гомеостаза установлены. Исследование уже известных маркеров эндометриальной рецептивности показало, что в свою очередь все они оказывают влияние друг на друга и действуют во взаимосвязи, а степень их функциональной компенсации требует дальнейшего изучения [3]. До настоящего времени в программах ВРТ лечение маточного бесплодия (МБ) обусловленного нарушением рецептивности эндометрия при его истончении безрезультатно у 60 % пациенток. В литературе термин «гипоплазия эндометрия» (ГпЭ) является синонимом понятия «тонкий эндометрий». При этом подразумевается размер М-эхо толщины эндометрия

на 20–22 сутки менструального цикла 7 мм и менее [4]. При ГпЭ стандартная терапия по протоколам МБ не эффективна у каждой третьей из пациенток [5]. Неудовлетворительные результаты лечения во многом связаны с недостаточным знанием индивидуальных этио-патогенетических механизмов нерецептивности «тонкого эндометрия» в каждом конкретном случае МБ.

Одной из установленных причин ГпЭ является недостаточная экспрессия в эндометрии рецепторов для половых гормонов. Классические генетически опосредованные механизмы действия гормонов обусловлены активацией специфических рецепторов в ядрах клеток, тогда как более быстрые биологические эффекты опосредуются связанными с мембранами рецепторами, включая рецепторы, связанные с белком G. Сигнальные G-белки являются универсальными посредниками при передаче гормональных сигналов от рецепторов клеточной мембраны к структурам, обеспечивающим в конечном итоге функциональную активность ткани. Железистый слой эндометрия не может полноценно сформироваться, если содержит мало рецепторов, восприимчивых к эстрогенам и прогестерону. Считается также, что основное значение для фазовой трансформации внутренней оболочки матки имеет не количество половых гормонов в крови, а достаточный уровень их взаимодействия с рецепторами в эндометрии. Эндометриальные эпителиальные клетки при воздействии эстрогенов способны самостоятельно продуцировать молекулы адгезии, цитокины и хемокины. Их секреторная активность во многом определяется состоянием клеток стромы, через рецепторы которых опосредуются гормональные влияния [6]. Эстриол, способствуя пролиферации и созреванию внутреннего слоя матки, стимулирует секрецию клеток эпителия и продукцию собственных рецепторов. В программах ЭКО показано наличие взаимосвязи между толщиной эндометрия и уровнем эстрадиола в крови женщин. По данным экспериментальных исследований утрата эстрогенового рецептора α приводит к потере чувствительности эндометрия к эстрогенам,

в то время как повреждение эстрогенового рецептора β бесплодием не сопровождается. Прогестерон связываясь с рецепторами клеток эндометрия, придает ему нужную трехслойную структуру с экспрессией пиноподий на поверхности. Этот гормон через стимуляцию выработки цитокинов и хемокинов подавляет пролиферацию и трансформирует эндометрий в секреторное состояние. Основным сигналом для постовуляторной децидуализации эндометрия является повышение уровня прогестерона в крови. Считается, что индуцированная прогестероном децидуализация эндометрия за счет изменения продукции цитокинов помогает в имплантации преимущественно здоровым и полноценным эмбрионам. Недостаточная селективность эндометрия может сопровождаться самопроизвольными абортами и привычным невынашиванием [7].

В большинстве уже опубликованных алгоритмов лечения бесплодия при ГпЭ отсутствуют четкие и понятные критерии индивидуального отбора пациенток. С учетом высокой стоимости программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), основной целью подобных разработок должно быть повышение эффективности самих процедур ВРТ [2]. Теоретически подобными критериями отбора для лечения МБ обусловленной патологией эндометрия могут быть такие признаки рецептивности и «окна имплантации» как оптимальная толщина внутреннего слоя матки, наличие на его поверхности необходимого количества пиноподий, уровень экспрессии и соотношение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также – достаточная продукция интегрин $\alpha\beta 3$, лейкоцитного ингибирующего фактора (LIF) и уровень экспрессии гена HOXA-10 в эндометрии. При этом большая часть перечисленных маркеров (LIF, интегрин $\alpha\beta 3$, E-каттерины, HOX гены, пиноподии) регулируются прямым или опосредованным влиянием половых гормонов через их рецепторы. Возможно поэтому для прогнозирования наступления беременности при МБ чаще всего применялось иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии. Было показано, что соотноше-

ние рецепторов к прогестерону и эстрогенам α в пределах от 2 до 3 в период «окна имплантации» является оптимальным для максимальной вероятности наступления беременности и может служить одним из критериев отбора для гормональной терапии в циклах ЭКО [8]. Необходимо отметить, что комплексные исследования иммуногистохимических параметров «окна имплантации» с целью отбора пациенток для лечения МБ часто недоступны для практической медицины из-за высокой стоимости [9]. Сказанное, в первую очередь, относится к определению генетического микрочипа ERA (Endometrial Receptivity Array), включающего исследование величины экспрессии до 238 генов в эндометрии.

В то же время, такие критерии отбора пациенток, как структура, толщина и особенности кровоснабжения эндометрия достаточно просто определяются при рутинном УЗИ исследовании. Во многих работах показано, что при толщине эндометрия в период «окна имплантации» 7 мм и менее у пациенток имеются минимальные шансы на продуктивное зачатие [10]. М-эхо определение толщины внутреннего слоя матки имеет субъективный характер и не всегда точно отражает истинное количество эндометрия. Предпочтительным считается использование методики 3D УЗИ, которая позволяет более точно измерить объем эндометрия во взаимосвязи с объемом миометрия и оценить вероятность наступления беременности. Вторым важнейшим УЗИ-критерием отбора при ГпЭ является наличие трехслойного паттерна структуры эндометрия. В циклах ЭКО у таких женщин беременность наступала в 24,4 % случаев, тогда как при отсутствии слоистости развития беременности не отмечалось [11]. Целесообразность выполнения при ГпЭ доплеровского УЗИ-исследования маточной гемодинамики с целью отбора пациенток для лечения МБ по-прежнему остается спорной. В доступной литературе можно найти как большое количество публикаций о пользе оценки состояния маточного кровотока для прогнозирования исходов ВРТ, так и не меньшее количество сообщений о недостаточной информативности подобных исследований [2].

Хотя назначение гормонов эффективно только приблизительно у половины пациенток с ГпЭ, в основе лекарственной терапии «тонкого эндометрия» по-прежнему остается применение препаратов эстрогенов, с использованием как перорального, так и трансдермального или вагинального пути введения [12, 13]. Индуцированный эстрогенами период роста эндометрия составляет от одной до двух недель, но при необходимости может быть увеличен [14]. Отмечено, что при культивировании *in vitro* только на 14-е сутки мезенхимальные клетки дифференцируются в эпителиальные клетки. Это подтверждается появлением специфических маркеров – E-кадхеринов, цитокератинов и рецепторов к эстрогенам [15]. Как низкий, так и высокий уровень эстрогенов одинаково плохо сказывается на толщине и функциональной полноценности эндометрия. Гипоэстрогения за счет нарушения формирования эстрогеновых рецепторов сопровождается снижением чувствительности эндометрия к половым гормонам. При гиперэстрогении блокируются эндометриальные рецепторы, что часто сопутствует гиперстимуляции. Поэтому использование именно средних дозировок эстрогенов наиболее оптимально для пролиферации эндометрия у пациенток при его истончении [16]. Прием эстрогенов также способствует вазодилатации и увеличению скорости кровотока.

После перорального приема эстрадиола значительное количество препарата в печени превращается в катехолэстрогены, эстрон, эстриол и другие метаболиты, что сопровождается снижением гормональной активности, и для достижения конечного эффекта необходимо увеличение назначаемых доз. В инструкции на препарат «Прогинова» указано, что только 3 % эстрадиола поступает в системный кровоток в неизменном виде, а лечебный эффект в основном обеспечивается за счет метаболитов. При трансдермальном применении (препарат «Дивигель») эстрадиол минуется печень, и поэтому достигается более стабильный и высокий его уровень в крови. Отмеченные особенности могут способствовать более значительному росту эндометрия и увеличению его рецептивности [12]. Преимуществом

перед пероральным приемом обладает и вагинальный метод доставки эстрадиола. Данный способ позволяет создать более высокую концентрацию препарата в эндометрии и избежать неблагоприятное влияние гормона на яичники. Влагалищный путь доставки при сравнении с другими способами продемонстрировал статистически значимые преимущества в отношении роста эндометрия, состояния маточного кровотока и сократительной способности матки [17].

В циклах ЭКО пациенткам с ГпЭ в средней фолликулярной фазе стимулированного цикла (не раньше 7–8 дня) эстрогены назначают при трансдермальном введении в дозе 2 мг/день или по 4 мг/день при пероральном применении. На 9 день при помощи УЗИ оценивается толщина эндометрия и, при необходимости, дозу эстрогенов увеличивают до 6 мг/день при трансдермальном применении или до 8 мг/день при использовании пероральных форм. Гормональная поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла и ранних сроков беременности обеспечивается применением пероральных или вагинальных форм прогестерона. Метаанализ 16327 случаев применения различных форм прогестерона и прогестерона в комбинации с другими гормональными препаратами продемонстрировал значительные преимущества сочетанного использования прогестерона и трансдермальных форм эстрогенов. Считается, что результативность гормональной терапии МБ при ГпЭ ограничена структурными нарушениями внутреннего слоя матки, отсутствием необходимого уровня экспрессии эндометриальных рецепторов для половых гормонов, недостаточным образованием пиноподий, низким синтезом интегринов, лейкемия ингибирующего фактора (LIF) и других факторов обеспечивающих рецептивность эндометрия [5]. Одной из причин недостаточной эффективности гормональной терапии бесплодия может быть «феномен преждевременной лютеинизации», обусловленный применением аналогов гонадотропин-рилизинг гормона [18]. Гонадотропин-рилизинг гормон к тому же способствует уменьшению экспрессии гена НОХА-10 в эндометрии, ко-

торый, в свою очередь, влияет на количество пиноподий, образование инсулиноподобного фактора роста-1 и интегрин $\alpha\beta 3$.

Имеется предположение, что терапия рекомбинантным LIF может быть эффективной у женщин с «необъяснимым» бесплодием [19]. Для реализации эффектов LIF необходимо его взаимодействие с рецептором (LIF-R) и липопротеином $gp130$, который является трансмембранным переносчиком. В последующем происходит активация внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих размножение, рост и дифференцировку многих типов клеток. В эксперименте введение препаратов LIF оказывало благоприятное воздействие на качество эмбрионов и увеличивало количество бластоцист. Нарушение продукции LIF, особенно в пролиферативный период менструального цикла, рассматривается как одна из причин множественных неудач в программах ВРТ [20]. Известно, что мутации в гене LIF приводят к снижению его биологической активности в эндометрии и в дальнейшем сопровождаются репродуктивными потерями обусловленными нарушением имплантации эмбрионов [21]. В одной из работ показано, что применение антигестагена мифепристона сопровождается снижением экспрессии LIF в эндометрии во время «окна имплантации» [22].

В отдельных работах для лечения ГпЭ в циклах ЭКО предлагается использовать противоопухолевые препараты с антиэстрогеновым эффектом. Авторами отмечен не только рост эндометрия, но и увеличение частоты наступления беременности [23]. При неэффективности стандартного лечения МБ у пациенток с «тонким эндометрием» с успехом применялось внутриматочное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При этом уже через 48–72 часа после его применения в дозе 100 мкг у 19 % пациенток с повторными неэффективными попытками в циклах ЭКО отмечали имплантацию бластоцист [24]. Наряду с традиционным гормональным лечением при ГпЭ назначается антиоксидантная терапия. Рекомендуется применение витамина Е вместе с петоксифиллином в дозах 1000 мг/день и 800 мг/день кур-

сами от 6 до 18 месяцев. Кроме комплексного антиоксидантного действия витамин Е блокирует антиэстрогенное действие кломифена цитрата, что увеличивает эффективность стимулированных циклов ЭКО [25]. Для улучшения структуры эндометрия и повышения вероятности успешной имплантации при МБ в программах ВРТ пациенткам с ГпЭ дополнительно к традиционному лечению рекомендуют принимать ацетилсалициловую кислоту по 80–100 мг/день. Получены данные об успешном применении агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (трипторелин 0,1 мг/день) у женщин с ГпЭ. По данным авторов увеличение толщины эндометрия и частоты наступления беременности было связано с непосредственным влиянием препарата как на эндометрий, так и на желтое тело [26].

В последнее время активно изучаются возможности восстановления циклической морфофункциональной активности эндометрия за счет использования клеточных технологий. В России федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» разрешающий использование регенераторной терапии стволовыми клетками вступил в силу с января 2017 года. Одной из основных причин недостаточной эффективности существующих методов лечения такой сложной, многофакторной и неоднородной в структурном и функциональном отношении патологии как ГпЭ является низкая вероятность достижения успеха за счет коррекции ограниченного числа патогенетических механизмов. Основным отличием клеточной регенераторной терапии от традиционных методик лечения считается мультинаправленность ее лечебного действия, которое во многом напоминает процесс физиологической регенерации поврежденной ткани [27, 28]. Экзогенно введенные стволовые клетки, наряду с миграцией в очаги повреждения и их последующей дифференцировкой до клеток, выполняющих заместительную функцию, оказывают иммуномодулирующее действие, обеспечивают оптимальное для роста эндометрия содержание в его ткани цитокинов, хемокинов, факторов роста и других растворимых сигнальных молекул обладающих биологической актив-

ностью. Эти продукты за счет регуляции пролиферативных и секреторных процессов восстанавливают функциональную способность эндометрия и подготавливают его к внедрению плодного яйца. Сказанное подтверждается многочисленными экспериментальными данными. Так, на крысах была показана возможность наступления беременности после успешной трансплантации искусственно выращенного из стволовых клеток эндометрия в поврежденную аутологичную матку [27]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) способны оказывать иммуномодулирующий эффект, который в основном носит супрессивный характер [29]. Их иммуномодулирующее действие усиливается при их нахождении в воспаленной ткани продуцирующей гамма-интерферон. Данное обстоятельство позволяет рассчитывать на положительный результат от клеточной терапии одного из самых частых вариантов ГпЭ – истончения эндометрия обусловленного хроническим эндометритом. Биологическое свойство МСК к тропизму в поврежденные патологическим процессом ткани может стать причиной их миграции в очаги опухолей. Такие опухолевоассоциированные МСК за счет стимуляции роста стволовых раковых клеток и активации неоангиогенеза приобретают способность поддерживать инвазивный рост и метастазирование раковых клеток. Иногда применение МСК с лечебной целью может спровоцировать и начало злокачественного процесса. Способность к инициации и дальнейшему росту опухолей отмечена у МСК из жировой ткани и костномозгового происхождения. В зависимости от разнонаправленного влияния большого количества различных факторов МСК могут как стимулировать, так и ингибировать рост опухолей [29]. На сегодняшний день предсказать возможный исход процесса не представляется возможным, поэтому, наличие злокачественного процесса, независимо от его локализации, необходимо считать противопоказанием для применения МСК в комплексном лечении любого заболевания.

В качестве традиционных источников материала для клеточной регенераторной терапии используются МСК, которые получают

из костного мозга, пуповинной крови и жировой ткани. Однако, получение материала из жировой ткани и костного мозга достаточно болезненно и обременительно для донора, а пуповинную кровь можно взять лишь при рождении. С другой стороны, результаты исследований выполненных на клеточном уровне показывают наличие особенностей у МСК различного происхождения. По данным как экспериментальных, так и клинических исследований лечебный эффект таких стволовых клеток полученных из различных источников также не всегда одинаков. Выявленная гетерогенность требует дальнейшего изучения с целью дифференцированного применения МСК [29]. В литературе появились новые данные об использовании такого перспективного источника мультипотентных стволовых клеток как менструальная кровь. Важно, что из менструальной крови получают тканеспецифические эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки (ЭМСК). Именно ЭМСК в условиях физиологического менструального цикла отвечают за регенерацию функционального слоя эндометрия [30]. Преимуществами использования ЭМСК являются доступность неинвазивного извлечения материала, высокая пролиферативная активность и мультипотентность, устойчивость к иммортализации и трансформации при длительном культивировании. При использовании собственных ЭМСК практически отсутствует необходимость тестирования на онкогенность и эндотоксичность. Хотя необходимо соблюдать стерильность, также как и при работе с другими культурами клеток.

Функциональный верхний слой эндометрия ежемесячно восстанавливается за счет процесса регенерации исходящего из стволовых клеток нижнего базального слоя. Регенераторная способность эндометрия уникальна – у фертильных женщин он обновляется более 400 раз в течение жизни. W5C5+ ЭМСК экспрессирующие PDGFR- β (рецептор тромбоцитарного фактора роста) и поверхностные маркеры CD9, CD44, CD29, CD73, CD90 и CD105 определяются в обоих слоях эндометрия и в норме составляют до 4 % их клеточной массы, распределяясь в основном

периваскулярно и относительно равномерно [15]. При отсутствии эффекта от стандартной гормональной терапии ГпЭ дополнительное внутриматочное введение именно ЭМСК теоретически могло бы помочь решить проблему МБ. Доказано, что в условиях хронического эксперимента человеческие ЭМСК, за счет регуляции репаративных процессов, способны восстанавливать структуру и функциональные возможности поврежденного эндометрия у самок кроликов рода Шиншилла [31]. Исследования эффективности применения ЭМСК пока еще имеют, в основном, экспериментальный характер. В клинических условиях регенераторная терапия собственными ЭМСК с успехом уже была проведена в 2016 году для лечения МБ при тяжелом синдроме Ашермана [32]. Авторы забирали менструальную кровь для получения ЭМСК на вторые сутки после начала месячных. На 16 сутки этого же цикла выращенные собственные ЭМСК в количестве около 1 000 000 клеток вносили в полость матки при помощи внутриматочного катетера. Дополнительно всем женщинам назначалось гормональное лечение. После одной или двух трансплантаций у 5 из 7 пациенток толщина эндометрия достигла 7–8 мм, что способствовало наступлению ранее невозможной беременности у трех женщин. Никаких побочных эффектов и осложнений при проведении клеточной регенераторной терапии ЭМСК самих пациенток не было отмечено.

С учетом полученных результатов можно прогнозировать высокую эффективность клеточных технологий с применением собственных ЭМСК в лечении МБ при ГпЭ различной этиологии. Уже назрела необходимость обоснования включения регенераторной клеточной терапии ЭМСК в комплексное лечение бесплодия при неэффективных попытках ВРТ у пациенток с ГпЭ. Иммуногистохимическое подтверждение взаимосвязи экспрессии специфических поверхностных маркеров ЭМСК (CD105, CD44, CD73) и молекул характеризующих рецептивность эндометрия теоретически позволяет разработать патогенетически обоснованную модель индивидуального отбора пациенток для целенаправленного при-

менения клеточной регенераторной терапии ЭМСК в случаях неэффективности гормонального лечения по протоколам МБ при ГпЭ.

Применение физиотерапевтических методов лечения (ФТЛ) и реабилитации пациенток страдающих МБ обусловленного нарушением рецептивности эндометрия носит дискуссионный характер. В литературе отсутствует цельное представление о механизмах действия методов ФТЛ. Большинство авторов связывает клиническую эффективность с улучшением внутриматочной гемодинамики, что способствует повышению вероятности наступления и увеличению частоты благополучных исходов беременности [33]. При ГпЭ ФТЛ назначается в комбинации с гормональной терапией в качестве дополнительного воздействия способствующего росту эндометрия. В клинике широко используются такие методы как аппликации озокерита на кожу живота, диатермия, низкочастотная магнитотерапия, лазеротерапия, иглоукалывание, гирудотерапия. Назначается также, гинекологический массаж и лечебная гимнастика. Среди всех способов применения ФТЛ наибольшей доказательной базой обладает низкочастотная электроимпульсная терапия с вагинально-абдоминальным расположением электродов. Методика курсового лечения включает 10 процедур длительностью по 20–30 минут, которые назначаются ежедневно начиная с 5–7 дня от начала менструального цикла. Применение электроимпульсной терапии по данной методике у пациенток с ГпЭ, страдающих хроническим эндометритом, сопровождалось уменьшением или исчезновением клинических проявлений [10]. У этой же категории пациенток показана эффективность использования низкочастотного ультразвукового кавитационного орошения полости матки раствором бактерицидных и иммуностимулирующих препаратов [34]. Предложена новая методика негормональной терапии пациенток с ГпЭ путем внутриматочного введения смеси углекислого газа и азота. Параллельно с процедурами орошения эндометрия назначаются сеансы гинекологического массажа, который помогает при различных структурных нарушениях [35]. Авторы связывают эффект от про-

цедур с увеличением объемного кровотока и степени экстракции кислорода эндометрием. С нашей точки зрения в данном случае необходимо обсудить роль гипоксии, которая необходима для инвазии бластоцисты и физиологического зачатия. Известно, что в условиях гипоксии стабилизируется образование фактора активируемого гипоксией-1, который, в свою очередь, регулирует активность более 200 генов и в том числе – участвующих в процессах ангиогенеза и регуляции энергетического метаболизма [36]. Ранее было показано, что культивирование эмбрионов *in vitro* в среде с относительно низкой концентрацией кислорода приводит к их лучшей выживаемости и большей способности к имплантации в циклах ЭКО [32]. Теоретически подобная ситуация встречается при внематочной беременности, когда эмбрион предпочитает внедрению в эндометрий ткань с более низким содержанием кислорода.

Стимуляция роста эндометрия за счет ограниченного механического воздействия на стенку матки с помощью гистероскопа или выскабливания полости матки с последующим проведением гормональной терапии отмечена в ряде публикаций, но, тем не менее, лечебное значение повреждения эндометрия признается не всеми авторами [37].

Таким образом, изложенные в литературных источниках методы лечения МБ у пациенток с ГпЭ чаще всего основываются на применении женских половых гормонов и, в целом, характеризуются недостаточной эффективностью и низкой доказательной базой. Перспективным направлением лечения позволяющим увеличить рецептивность эндометрия и вероятность зачатия в дальнейшем представляется комбинированная (с применением гормонов) клеточная регенераторная терапия ЭМСК. Для повышения результативности циклов ВРТ необходимы дальнейшие исследования по разработке эффективных патогенетически обоснованных методик целенаправленного отбора таких пациенток для традиционного гормонального лечения или комбинированной клеточной регенераторной терапии.

Литература

1. Edwards, R. G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? / R. G. Edwards // *Reprod. Biomed. Online*. – 2006. – Vol. 13. – P. 887–904.
2. Краснопольская, К. В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К. В. Краснопольская, Т. А. Назаренко, И. Ю. Ершова // *Проблемы репродукции*. – 2016. – № 22(5). – С. 61–69.
3. Brosens, J. J. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein AI in embryo implantation failure and endometriosis / J. J. Brosens, A. Hodgetts, F. Feroze-Zaidi [et al.] // *Mol Hum Reprod*. – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 273–285.
4. Zhang, J. To serve and to protect: the role of decidual innate immune cells on human pregnancy / J. Zhang, C. Dunk, A. B. Croy // *Cell. Tissue. Res*. – 2016. – Vol. 363. – P. 249–265.
5. *Преградиварная подготовка: клинический протокол* / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2016. – 80 с.
6. Gellersen, B. Human endometrial stromal cell-trofoblast interactions: mutual stimulation of chemotaxis migration and promigratory roles of cell / B. Gellersen, A. Wolf, M. Kruze [et al.] // *Biol. Reprod*. – 2013. – Vol. 88, № 3. – P. 80.
7. *Гинекология: национальное руководство* / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, И. Б. Манухина, В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
8. Connelly, O. M. Reproductive functions of progesterone receptors Recent / O. M. Connelly // *Prog. Horm. Res*. – 2012. – Vol. 57. – P. 339–355.
9. Усольцева, Е. О. Прогнозирование эффективности ЭКО у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия / Е. О. Усольцева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. LXVI, спецвыпуск. – С. 153–154.
10. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
11. Zhao, J. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting outcome following / J. Zhao, Q. Zhang, Y. Wang, Y. Li // *Reprod. BioMed Online*. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 291–298.
12. Громова, О. А. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина / О. А. Громова, О. А. Лиманова, И. Ю. Торшин // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 3. – С. 35–50.
13. Межевитинова, Е. А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу) / Е. А. Межевитинова // *Гинекология*. – 2016. – № 18. – С. 101–103.

14. *Allahbadia, G. A.* Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) in Women with Repeated Implantation Failure / G. A. Allahbadia // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2012. – Vol. 62, № 4. – P. 381–383.
15. *Дубровина, С. О.* Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, В. С. Гимбут и соавт. // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 66–71.
16. *Серебренникова, К. Г.* Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова, Е. С. Ванке и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 139–146.
17. *Дюжева, Е. В.* Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е. В. Дюжева, Е. А. Коган, Е. А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7(2). – С. 39–45.
18. *Верпотвелян, П. Н.* Клинический взгляд на проблему неэффективности попыток ЭКО при рецептивности эндометрия / П. Н. Верпотвелян, И. С. Цехмистренко // Репродуктивная эндокринология. – 2017. – № 1(33). – С. 32–39.
19. *Rosario, G. X.* The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation / G. X. Rosario, C. L. Stewart // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 246–255.
20. *Moberg, C.* Endometrial expression of LIF and its receptor and peritoneal fluid levels of IL-1 α and IL-6 in women with endometriosis are associated with the probability of pregnancy / C. Moberg, V. Bourlev, N. Ilyasova // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 292, № 2. – P. 429–437.
21. *Hasegawa, E.* Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window / E. Hasegawa, H. Ito, F. Hasegawa, K. Hatano // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97. – P. 953–958.
22. *Youngblood, B. A.* Application of recombinant human leukemia inhibitory factor (LIF) produced in rice (*Oryza sativa* L.) for maintenance of mouse embryonic stem cells / B. A. Youngblood, R. Alfano, S. C. Pettit // J. Biotechnol. – 2014. – Vol. 20. – P. 67–72.
23. *Chandhuri, A. K.* Frozen embryo transfer: the present practice and beyond / A. K. Chandhuri, S. Chatterjee // J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 125–130.
24. *Li, Y.* Granulocyte colonystimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program / Y. Li, P. Pan, X. Chen [et al.] // Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 381–385.
25. *Cicek, N.* Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women / N. Cicek, O. G. Eryimaz, E. Sarikaya // Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 325–328.
26. *Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of 7 mm on day of egg retrieval / H. Qugalah // Hum. Fertil. – 2008. – Vol. 11. – P. 43–47.*
27. *Gargett, C. E.* Endometrial reconstruction from stem cells / C. E. Gargett, L. Ye // Fertil. end Steril. – 2012. – Vol. 9. – P. 122.
28. *Leibacher, J.* Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells / J. Leibacher, R. Henschler // Stem Cell Res. Ther. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 7.
29. *Бережная, Н. М.* Физиологическая система соединительной ткани ионкогенез. IV. Мезенхимальная стволовая клетка: что определяет неоднозначность ее действия? / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун // Онкология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 77–92.
30. *Макаренко, Т. А.* Современные возможности в лечении синдрома Ашермана / Т. А. Макаренко, Д. Е. Никифорова // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 1001–1004.
31. *Усольцева, Е. О.* Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с повторными неудачами в программах ЭКО, возможные подходы к восстановительной терапии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. О. Усольцева. – СПб., 2017. – 27 с.
32. *Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome / J. Tan, P. Li, Q. Wang [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31, № 12. – P. 2723–2729.*
33. *Алиева, К. У.* Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К. У. Алиева, Л. Н. Кузьмичев, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 39–43.
34. *Глухов, Е. Ю.* Использование кавитационных растворов в лечении хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия / Е. Ю. Глухов, А. М. Богданова, Е. Н. Козырева // Тезисы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (6–9 сентября 2014 года, г. Сочи). – Сочи, 2014. – С. 19.
35. *Шнейдерман, М. Г.* Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М. Г. Шнейдерман, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова и соавт. // Гинекология. – 2014. – № 3. – С. 67–71.
36. *Forsythe, J. A.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 / J. A. Forsythe, B. H. Jiang, N. V. Ver // Mol. Cell. Biol. – 2013. – Vol. 16. – P. 4604–4613.
37. *Casper, R. F.* It's time to pay attention to the endometrium / R. F. Casper // Fertil. end Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 519–521.

Поступила 22.04.2020 г.