

«Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается

М.Р.Оразов¹, К.В.Краснопольская²,
Е.С.Силантьева³, Л.М.Михалева⁴,
И.Ю.Ершова², Е.В. Лагутина¹, П.А.Семенов¹

¹РУДН, Москва

²ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва

³Клинический госпиталь «Лапино»,
Московская область, Лапино

⁴НИИ морфологии человека РАН, Москва

Синдром «тонкого» эндометрия является сложным и не до конца изученным феноменом современной репродуктологии. Не только толщина, но и структура эндометрия играют ключевую роль в реализации диалога между эндометрием и эмбрионом. При этом наличие синдрома «тонкого» эндометрия лежит в основе репродуктивных неудач, а также является причиной неблагоприятных исходов беременности. В статье представлены современные представления об этиопатогенезе, диагностике, а также тактике ведения пациенток с синдромом «тонкого» эндометрия, по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: «тонкий» эндометрий, бесплодие, гормональная терапия, эндометриальный «скретчинг», вспомогательные репродуктивные технологии.

«Problematic» Endometrium as a Factor of Infertility: the Search for Ways to Overcome it Continues

M.R.Orazov¹, K.V.Krasnopolskaya²,
E.S.Silantyeva³, L.M.Mikhaleva⁴, I.Yu.Ershova²,
E.V.Lagutina¹,
P.A.Semenov¹

¹RUDN University, Moscow

²ООО «PRIOR CLINIC», Moscow

³Lapino Clinical Hospital, Moscow Region,
Lapino

⁴Research Institute of Human Morphology,
Moscow

The syndrome of thin endometrium is a complex and not fully understood phenomenon of modern reproductive medicine. Not only the thickness, but also the structure of the endometrium play a key role in the dialogue between the endometrium and the embryo. At the same time, the presence of thin endometrium syndrome underlies reproductive failures and is also the cause of ad-

verse pregnancy outcomes. The article presents modern ideas about etiopathogenesis, diagnosis, as well as the tactics of managing patients with thin endometrium syndrome according to the data of domestic and foreign literature.

Keywords: thin endometrium, infertility, hormonal therapy, endometrial scratching, assisted reproductive technologies.

Актуальность

Проблема бесплодия является одной из наиболее насущных проблем в области охраны репродуктивного здоровья, поскольку имеет медицинское, а также большое социальное значение. Бесплодием страдают от 8 до 12% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире [1]. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков 15–20% считается критическим уровнем в воспроизводстве населения, в России данный показатель составляет 10–15% [2, 3]. Именно поэтому сохранение репродуктивного здоровья является одним из приоритетных направлений государственных программ в Российской Федерации, а оценка показателей репродуктивного здоровья имеет важное значение для разработки стратегии и тактики по его сохранению и восстановлению.

Для достижения беременности важное значение имеют такие факторы как качество эмбриона и состояние эндометрия [4]. В связи с этим одна из ключевых ролей в осуществлении репродуктивной функции принадлежит эндометрию, а диагностика его состояния – неотъемлемая часть оказания медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. Согласно проведенным исследованиям, существует корреляция между «тонким» эндометрием и низкими показателями имплантации [5–7]. Уровень распространенности такого синдрома как «тонкий» эндометрий составляет примерно 2,4%, в циклах стимуляции яичников данный показатель может достигать 38–66% [8, 9] и имеет тенденцию повышения с возрастом. Согласно данным метаанализа, охватывающего 1170 пациенток, включенных в программы ВРТ, синдром «тонкого» эндометрия зарегистрирован у 5% женщин в возрасте до 40 лет, у 25% – старше 40 лет и у 29,4% пациенток в возрасте старше 45 лет [8].

Впервые понятие «тонкого» эндометрия определено в 1989 г. Y.Gonen [10], который охарактеризовал его как эндометрий с толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной и/или начале секреторной фазы менструального цикла, и рекомендовал применять данный показатель как прогностический критерий для наступления беременности в естественном цикле. Данное определение введено в связи с установленной связью между недостаточной толщиной эндометрия и возникновением бесплодия у женщин, либо репродуктивными потерями в анамнезе [10]. По данным литературных источников, до сих пор продолжается изучение проблемы фертильности женщин с «тонким» эндометрием, однако данный термин не стандартизирован, и разные ученые предполагают различную толщину эндометрия, в результате приводят разную распространенность этого синдрома [11]. В настоящее время «тонкий» эндометрий дефинируется как сонографически определяемая толщина менее 7 мм в день овуляции, или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО [12]. Во многих исследованиях доказана корреляционная связь между толщиной эндометрия и его рецептивностью, которая играет важную роль в процессе имплантации [13–16].

Причины формирования «тонкого» эндометрия

Причины, участвующие в формировании «тонкого» эндометрия разнообразны, но условно их можно разделить на несколько основных групп [17]. Одной из ключевых причин возникновения синдрома «тонкого» эндометрия в возрастной когорте 40+ является эстрогендефицитное состояние, вследствие того, что толщина эндометрия напрямую зависит от количества циркулирующих в крови эстрогенов. Воспаление – острая или хроническая инфекция – может приводить к поражению базального слоя эндометрия. Поскольку регенерация происходит на фоне фиброза, это приводит к разрушению эндометрия и облитерации полости матки. Регенерация эндометрия даже после комплексного лечения затруднительна в связи с тем, что фиброз повреждает базальный слой эндометрия и приводит к нарушению рецептивности. Ятрогенные причины или хирургические – при повторных выскабливаниях полости матки повреждается базальный слой эндометрия. Существует обратная корреляционная связь между количеством хирургических абортов в анамнезе и толщиной эндометрия [18]. Гистероскопическая миомэктомия, полипэктомия или лапароскопическая миомэктомия с вскрытием полости матки могут привести к развитию внутриматочного спаечного процесса. Идиопатические причины: «тонкий» эндометрий не всегда является вторичным по отношению к заболеванию. Данное состояние может быть результатом индивидуальных особенностей гистеоархитектоники эндометрия.

Патогенез «тонкого» эндометрия

В патогенезе реализации морфофункциональных дефектов эндометрия с нарушением его рецептивности лежит прогрессирующее локальное воспаление, триггером которого является нарастание лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, способствующей снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и ранней гиперэкспрессии рецепторов к прогестерону, приводящих к прогрессированию фиброза стромы базального эндометриального паттерна [19]. Многочисленные исследования также доказывают, что рецептивность эндометрия регулируется не только локальной концентрацией половых стероидов (толщина эндометрия напрямую коррелирует с увеличением количества циркулирующих в крови эстрогенов (Hershko-Klement и Terper, 2016), но и многими другими факторами, в т.ч. определяющими субэндометриальный кровоток. I.Miwa и соавт. [20] установили, что патофизиологические особенности «тонкого» эндометрия могут быть обусловлены нарушением гемодинамики на всех уровнях маточного кровотока. Высокий индекс резистентности кровотока в радиальных артериях неблагоприятно влияет на васкуляризацию эндометрия и рост железистого эпителия. Уменьшение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – ключевого фактора в регуляции ангиогенеза эндометрия – приводит к нарушению развития сосудистой сети эндометрия, в результате чего еще больше ухудшается субэндометриальный кровоток, что в дальнейшем приводит к возникновению «тонкого» эндометрия.

Диагностика «тонкого» эндометрия

Для диагностики синдрома «тонкого» эндометрия в настоящее время используют трансвагинальную сонографию, оценку полости матки с помощью гистероскопии, а также оценку иммуногистохимических (ER, PGR, CD56, CD138, LIF) и молекулярно-

биологических маркеров рецептивности эндометрия в период «имплантационного окна» [9]. При выполнении трансвагинальной сонографии эндометрий должен измеряться на фоне пустого мочевого пузыря с использованием трансвагинального датчика (Persadie, 2002) с частотой ($\geq 5-8$ МГц), что приводит к лучшему разрешению и визуализации. Толщина эндометрия измеряется как максимальное расстояние между эхогенными интерфейсами миометрия и эндометрия в плоскости, проведенной через центральную продольную ось тела матки. В отношении сонографической оценки структуры и рецептивности эндометрия предложена следующая классификация: паттерн А (восприимчивый) характеризуется трехслойным типом эндометрия, который визуализируется как гипозоногенный эндометрий с четко выраженными гиперэхогенными участками и центральной эхогенной линией; класс В представляет собой изоэхогенный эндометрий с четкой центральной эхогенной линией; паттерн С (невосприимчивый) – однородный гиперэхогенный эндометрий [12, 21]. С появлением современного сонографического оборудования появились дополнительные возможности повышения прогностической ценности – измерение объема эндометрия, а также доплерография маточного и субэндометриального кровотока [22]. Все чаще используется в амбулаторной практике офисная гистероскопия, однако данный метод имеет недостаточно высокую специфичность (80%) и чувствительность (40%) для выявления хронического эндометрита, в т.ч. «тонкого» эндометрия, поэтому гистероскопия сама по себе не является «золотым» стандартом диагностики и требует дополнительного морфологического исследования [23]. Гистероскопическая картина характеризуется следующими проявлениями: бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия, могут определяться внутриматочные синехии. В последнее время для диагностики рецептивности эндометрия, помимо гистологической оценки его структуры, используют морфологические маркеры. Однако использование маркеров рецептивности эндометрия пока не нашло рутинного применения, поскольку идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия не существует, но при этом данный метод имеет недостаточную диагностическую точность, прогностическую ценность и инвазивный характер исследования, что ограничивает его клиническую применимость. В мировой научной литературе предлагается использовать следующие маркеры: интегрины, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста (HB-EGF), колониестимулирующий фактор (CSF), ИЛ-15 [22, 23]. Отечественными исследователями предложено использовать для оценки эндометрия выявленные иммуногистохимическим методом уровни экспрессии LIF, TGF-1 и VEGF [22, 24] с использованием наборов антител и системы компьютерного анализа микроскопических изображений. В процессе такого анализа проводится оценка относительной площади экспрессии и оптической плотности LIF, TGF-1 в железистом и поверхностном эпителии и в строме эндометрия как маркера РЭ [22, 25]. Е.Ю.Волкова и др. продемонстрировали данные обследования женщин с бесплодием, в соответствии с которыми иммуноморфологическая картина «тонкого» эндометрия характеризовалась признаками хронического эндометрита, а именно очаговым склерозом стромы в 25% случаев, сочетанием данных изменений с лимфоидной и плазмочитарной инфильт-

рацией – в 28,6% наблюдений, обеднением сосудистого рисунка, а также уменьшением экспрессии фактора ингибирования лейкоза (LIF) и снижением количества пиноподий [26, 27].

Методы лечения «тонкого» эндометрия

В современном мире лечение "тонкого" эндометрия до сих пор остается непростой задачей и представляет собой весьма сложную, но одновременно важную проблему особенно у пациенток, страдающих бесплодием, и имеющих репродуктивные потери в анамнезе. Обзор имеющейся литературы демонстрирует разнообразие методов лечения таких пациенток, но при этом отсутствует единый алгоритм ведения женщин с «тонким» эндометрием. Методы, используемые для лечения «тонкого» эндометрия, включают медикаментозные (циклическая гормональная терапия эстрогеном и прогестероном, использование вазоактивных препаратов, гонадотропинов, ингибиторов ароматазы, силденафила, тамоксифена, икариина, цинка), гистероскопический адгезиолиз (для лечения внутриматочных спаек), эндометриальный «скретчинг», физиотерапевтические процедуры, внутриматочную инфузию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста, использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, а также клеточную терапию стволовыми клетками [9, 28].

В российской практике [29] при выявлении эндометрия толщиной менее 8 мм на 21–24-й день цикла получила распространение циклическая гормональная терапия эстрогеном и прогестероном. Препараты эстрадиола с целью восполнения дефицита эстрогенов в РФ рекомендуются назначать трансдермально в дозе 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки, причем не только в первую, но и во вторую половину цикла. В частности, вариантом выбора такой терапии может быть 17β-эстрадиол химически и биологически идентичный эндогенному эстрадиолу. Благодаря имеющейся форме выпуска (пластиковый флакон с помпой-дозатором) препарат прост и удобен в использовании: 1 доза аппликатора (2,5 г геля) соответствует 1,5 мг эстрадиола. Согласно инструкции по медицинскому применению, абсолютная биодоступность, т.е. количество вещества, поступившего в системный кровоток при внесосудистом введении, по отношению к количеству, поступившему при внутривенном введении (100%) для трансдермального эстрогена в виде геля составляет 82%, абсолютная биодоступность перорального эстрогена – 3% [30]. Также важным аспектом использования лекарственных препаратов является безопасность. При трансдермальном способе введения метаболизм в печени не происходит, концентрация метаболита – эстрона, который и обуславливает ряд побочных эффектов, ниже при использовании трансдермальной формы эстрогенов [31], следовательно, данный метод введения является более безопасным и ассоциирован с меньшей вероятностью развития тромботического риска. Кроме того, трансдермальное применение эстрогена обеспечивает постепенное проградцентное поступление в кровоток и наиболее стабильные уровни эстрогенов в крови [28]. Tourgeman и соавт. провели сравнение вагинального введения E2 с пероральным введением E2 у реципиентов донорских ооцитов, при этом наблюдалось увеличение толщины эндометрия до 7 мм и наступление беременности в 70% случаев при вагинальном введении E2, курс лечения составил 4–6 нед. до использования прогестерона. В связи с этим, в данном исследовании рекомендовали ис-

пользовать вагинальный путь введения E2 у пациенток, которым не удалось достичь адекватной толщины эндометрия при пероральном введении E2.

Актуальным способом лечения «тонкого» эндометрия является использование аутоплазмы. Научные исследования Y.Chang, J.Li, Y.Chen показывают эффективность лечения "тонкого" эндометрия внутриматочной инфузией PRP-плазмы (Platelet Rich Plasma) [32–34]. Богатая тромбоцитами плазма представляет собой аутологичный препарат плазмы крови с высокой концентрацией тромбоцитов, терапевтический эффект которой основан на способности поставлять супрафизиологическое количество необходимых факторов роста для обеспечения регенеративного потенциала и стимулирования репарации в тканях с низким уровнем заживления [12]. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, фибронектин, тромбоцитарный фактор II, цитокины, тромбоцитарный фактор ангиогенеза, VEGF, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста. В плазме крови содержатся биологически активных белки- IGF-I и фактор роста гепатоцитов. При инъекционной или аппликационной формах введения аутоплазмы факторы роста доставляются в ткани и концентрируются путем введения достаточного количества тромбоцитов, что стимулирует образование фибробластов, которые в свою очередь производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Результатом данной манипуляции является восстановление обменных процессов, улучшение микроциркуляции и метаболизма в тканях, активация местного иммунитета и оптимизация процессов регенерации [35]. В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях сообщается о применении PRP-плазмы у пациенток с "тонким" эндометрием, на фоне лечения отмечается положительное влияние на толщину эндометрия и на исходы беременности [12, 36–38]. Зарегистрированы статистически значимое увеличение частоты имплантации с 7,94 до 11,67% и частоты наступления клинической беременности с 20 до 44,12% ($p < 0,05$) [39]. Однако систематического обзора по оценке эффективности и безопасности PRP-плазмы как метода лечения «тонкого» эндометрия не существует. Вследствие чего, на данном этапе преждевременно говорить о высокой клинической эффективности и безопасности аутоплазменной терапии в лечение синдрома «тонкого» эндометрия, а также необходимы дальнейшие исследования для оценки рисков и преимуществ [12].

Существует ряд исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность в лечении "тонкого" эндометрия при внутриматочном использовании препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Но в тоже время, многие вопросы, такие как основной механизм действия, показания к лечению, дозы и продолжительность введения, остаются дискуссионными и должны быть решены перед началом широкого использования Г-КСФ у пациенток с «тонким» эндометрием. Потенциальный механизм действия связан с иммунологическим фактором, который считается важнейшим для процесса имплантации. Г-КСФ играет важную роль в стимулировании фагоцитоза и окислительного процесса, влияет на экспрессию генов эндометрия, субэндометриальный кровоток, способствует ремоделированию сосудов. Также существуют данные, основанные на применении Г-КСФ, демонстрирующие повышение концентрации в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндоте-

лиальных клеток, который имеет важное значение в стимуляции ангиогенеза [40], положительное влияние на концентрацию интегрина альфаV/бета-3, которые в свою очередь принимают участие во всех стадиях имплантации, а максимальная концентрация интегрина альфа-V/бета-3 совпадает с наибольшей рецепторной активностью эндометрия. Впервые Gleicher и соавт., опубликовали данные о положительном влиянии инстилляций Г-КСФ на толщину и рецептивность эндометрия [17, 41]. В последующем, в период с 2008 по 2019 гг. опубликовано 10 РКИ по использованию Г-КСФ в терапии синдрома «тонкого» эндометрия, по результатам которых отмечалось улучшение восприимчивости эндометрия, вследствие повысились показатели имплантации в среднем до 32% и частоты наступления беременности до 48% [42]. Также в научных работах опубликованы данные о позитивном влиянии на эндометрий внутриматочного введения Г-КСФ, отмечалось улучшение перфузии и толщины эндометрия, которая увеличилась в среднем с 6,4 до 9,3 мм [43], в то время как другие исследования не показывают значимой разницы [17]. Доза и время введения препарата до сих пор не стандартизированы. Существуют когортные исследования, доказывающие, что внутриматочная инфузия Г-КСФ улучшает толщину эндометрия, но при этом не оказывает влияние на исходы беременности. Также получены данные о выявленных случаях обострения серповидно-клеточной анемии и полиорганной недостаточности у пациенток с диагнозом серповидно-клеточная анемия, которые использовали в лечении Г-КСФ (Аббада и соавт., 1998; Adler и соавт., 2001). Имеются сообщения о связи поражения костно-суставной системы с приемом Г-КСФ (Kuderer и соавт., 2007). Несмотря на полученные данные об улучшении толщины эндометрия на фоне внутриматочных инфузий Г-КСФ, существует недостаток контролируемых исследований, демонстрирующий отсутствие улучшений показателей живорождения, а также потенциальный вред для здоровья женщин [9]. Следовательно, необходимо дальнейшие исследования, чтобы определить следует ли использовать в качестве адъювантной терапии синдрома «тонкого» эндометрия Г-КСФ, а также оценить предполагаемую пользу и риск данного метода [42].

В последние годы многочисленные исследователи работают над вопросом использования терапии стволовыми клетками для регенерации эндометрия, однако до сих пор данный метод остается дискутабельным и не используется для рутинного клинического применения. Мезенхимальные стволовые клетки обладают рецепторами эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 1, оказывают иммуномодулирующий эффект, а при системном использовании снижают персистенцию хронической инфекции. Согласно результатам исследований, на фоне регенеративной терапии мезенхимальными стволовыми клетками пациенток с «тонким» эндометрием отмечалось статистически значимое утолщение эндометрия, улучшение субэндометриального кровотока, что в дальнейшем привело к успешной имплантации и положительному влиянию на клинические исходы беременности [44].

На современном этапе проводятся исследования об использовании в терапии синдрома «тонкого» эндометрия гормона роста, являющегося промоутером пролиферации и васкуляризации, а также регулирующего механизмы экспрессии молекул адгезии, ассоциированные с имплантацией. По существующим данным на фоне применения гормона роста ча-

стота имплантации увеличилась с 10,5 до 24,4%, а частота наступления клинической беременности – с 18,9 до 42,5% [45]. Однако данный метод имеет негативные отдаленные последствия для здоровья женщин, поэтому требует дальнейшего изучения для оценки потенциальных рисков и преимуществ.

Физиотерапевтические процедуры используются в составе комплексного лечения «тонкого» эндометрия, их задачей является восстановление морфофункциональной структуры эндометрия. При использовании физических методов отмечается улучшение кровоснабжения органов малого таза, стимуляция рецепторной функции, ускорение процессов регенерации эндометрия и повышение его иммунологических свойств. В физиотерапии используют низкочастотную электроимпульсную терапию, при этом электроды имеют абдоминально-вагинальное расположение, в результате применения данной процедуры улучшается рецепторный потенциал эндометрия, и, соответственно, увеличивается частота клинической беременности у женщин с «тонким» эндометрием в 3,4 раза [32, 46, 47]. При применении нейро-мышечной электростимуляции NMES и БОС отмечалось положительное влияние на толщину эндометрия, что увеличило частоту наступления беременности в программах ВРТ [48]. Также при проведении физиотерапевтических процедур используется экзогенный оксид азота, который нормализует микроциркуляцию, активирует фагоцитоз и функцию макрофагов, снижает микробную обсемененность, усиливает рост фибробластов. В своих работах Н.Г.Грищенко и др. доказали эффективность применения оксида азота для подготовки женщин с бесплодием и безуспешными программами ЭКО в анамнезе на фоне «тонкого» эндометрия [32, 49]. Также существуют данные об использовании газовой смеси азота и углекислого газа для оптимальной подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к предстоящей процедуре ЭКО. При применении данного метода улучшается метаболизм и восстанавливается рецепторная чувствительность эндометрия. По результатам исследований, в которое включены 65 пациенток репродуктивного возраста с диагностированным первичным или вторичным бесплодием и наличием «тонкого» эндометрия, не поддающегося лечению другими методами, применение сочетанного лечения женщин с «тонким» эндометрием (орошение эндометрия смесью CO_2 и N_2 в комбинации с гинекологическим массажем) в процессе подготовки к процедуре ЭКО позволяет значительно увеличить толщину эндометрия (до 11,1 мм в сравнении с контрольной группой, где толщина эндометрия составляет 5,7 мм) и подготовить пациентку к последующему переносу эмбрионов, тем самым увеличивая шансы на положительный результат проводимой процедуры [50].

Эндометриальный «скретчинг» представляет собой контролируемое ограниченное повреждение эндометрия [32, 51]. Данная манипуляция выполняется в середине лютеиновой фазы в программах ЭКО. Скретчинг проводится путем штрих-биопсии под контролем гистероскопии или пайпель-биопсии. Механизм действия основан на механическом повреждении эндометрия, наличие раневой поверхности является фактором, интенсифицирующим процессы репарации, инициируя дополнительную секрецию цитокинов и факторов роста (ИЛ-11, LIF, гепаринсвязывающий подобный эпидермальному фактор роста), принимающих участие в процессе имплантации. Таким образом, локальная травматизация индуцирует децидуализацию эндометрия, увеличивает

рецептивность эндометрия, благодаря чему повышается вероятность имплантации [52]. Результаты 14 исследований, в котором принимали участие 1065 женщин в контрольной группе и 1063 женщины, которым выполнен эндометриальный «скретчинг», показывают, что травматизация эндометрия, проводимая между 7-м днем предыдущего цикла и на 7-й день цикла переноса эмбриона, связана с повышением частоты живорождаемости и наступлением клинической беременности у женщин с двумя и более предыдущими неудачными попытками переноса эмбрионов в анамнезе [53]. Согласно данным метаанализа, основанного на результатах 8 РКИ, включающих в себя 1871 цикл ВМИ, эндометриальный «скретчинг» ассоциирован с более высокой частотой наступления беременности (OR – 2,27) и живорождения (OR – 2,04) в сравнении с контрольной группой [54]. Таким образом, исследования, направленные на устранение «эндометриального» фактора с использованием «скретчинга» являются оправданными, так как данный метод экономически выгоден и довольно прост в использовании, но при этом позволяет улучшить показатели частоты наступления клинической беременности в программах ВРТ, что позволяет определить новые терапевтические варианты для преодоления субфертильности [55, 56].

В тех случаях, когда «тонкий» эндометрий является результатом снижения эндометриального кровотока оправдано применение вазоактивных веществ, которые способствуют увеличению кровоснабжения эндометрия с последующим положительным влиянием на рост эндометрия [28]. Комбинация пентоксифиллина – производного метилксантина, который вызывает расширение сосудов, и витамина Е, обладающего антиоксидантными свойствами, использована в группе из 18 реципиентов яйцеклеток, у которых не удалось достигнуть желаемой толщины эндометрия (не менее 6 мм после вагинального введения Е2) [28]. Данная комбинация препаратов привела к улучшению состояния у 72% пациенток (отмечалось значительное улучшение толщины эндометрия, увеличение частоты наступления беременности и родов). Однако данная схема лечения оправдала свое применение у онкологических больных, в стадии ремиссии, которые получали лучевую терапию [28]. При использовании данной комбинации лекарственных препаратов у пациенток с «тонким» эндометрием, не реагирующим на традиционную терапию, Acharya и соавт. [28, 57] продемонстрировали утолщение эндометрия и увеличение частоты наступления беременности у 40% пациенток. Витамин Е, L-аргинин и силденафил использовали у 61 пациентке с «тонким» эндометрием и высоким индексом резистентности кровотока в радиальных артериях (RA-RI). На фоне приема витамина Е, L-аргинина и силденафила отмечалось снижение RA-RI и улучшение кровотока в 72, 89 и 92% случаев, соответственно, а увеличение толщины эндометрия на 52, 67 и 92% случаев, соответственно. Кроме того, гистологическое исследование эндометрия у пациенток, принимавших витамин Е выявило улучшение состояния железистого эпителия, развитие сети кровеносных сосудов и утолщение эндометрия. Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-специфической ФДЭ 5-го типа. При использовании у пациенток с «тонким» эндометрием приводит к улучшению кровоснабжения эндометрия, а комбинация силденафила и эстрогенов способствует пролиферации эндометрия, что в дальнейшем способствует успешному процессу имплантации [35]. В рандомизированном контролируемом исследовании R.Dehghani Firouzabadi и соавт. [58] доказали увеличе-

ние толщины эндометрия и улучшение прогноза наступления беременности у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе на фоне приема силденафила. В других исследованиях, проведенных A.Fetih и соавт. [35, 59], также представили влияние вагинального использования силденафила на толщину эндометрия и маточный кровоток, что в результате привело к увеличению частоты наступления клинической беременности у женщин с «тонким» эндометрием. Имеются исследования по изучению действия тамоксифена на толщину эндометрия у пациенток, планирующих проведение криопротокола ЭКО. В работах H.Ke и соавт. [35, 60] отмечалось положительное влияние тамоксифена на эндометрий. S. Sharma и соавт. [35, 61] описали проспективное наблюдение применения кломифена цитрата, тамоксифена и гонадотропинов при внутриматочной инсеминации у пациенток с толщиной эндометрия менее 7 мм. По результатам наблюдения показатели частоты наступления клинической беременности у пациенток, принимавших тамоксифен и гонадотропины, аналогичны (14,52 и 14,89%, соответственно), однако данный показатель значительно ниже у пациенток, принимавших кломифена цитрат и составляет 4,94% ($p < 0,002$).

В качестве метода лечения «тонкого» эндометрия используется орошение полости матки раствором филграстима, предварительно обработанного ультразвуком низкой частоты, благодаря чему достигается оптимальная глубина проникновения препарата в область базальной мембраны, где филграстим оказывает пролиферативный эффект [32]. Данный метод эффективен при лечении рефрактерного «тонкого» эндометрия, отмечается увеличение частоты наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий на фоне применения филграстима.

В последних исследованиях изучается использование икариина и цинка в терапии синдрома «тонкого» эндометрия. Икариин – флавонол из группы флаваноилов, главный действующий компонент горькой корейской, который действует как модулятор эстрогеновых рецепторов. Данный препарат увеличивает скорость регенерации, дифференцировки и обладает иммуномодулирующими эффектами. Также установлены положительные эффекты икариина в лечении синдрома «тонкого» эндометрия [62]. Цинк обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая реализуется через сигнальный путь, связанный с фактором пролиферации пероксисом в стромальных клетках эндометрия. Вследствие этого, дотация цинка является эффективным терапевтическим подходом для пациенток с «тонким» эндометрием, ассоциированным с оксидативным стрессом [63].

Заключение

Насколько эндометриальная ткань сложна и динамична, настолько же сложен и динамичен процесс развития исследований «тонкого» эндометрия. Толщина эндометрия влияет на рецептивный потенциал и играет ключевую роль в процессе имплантации, отсюда возникает и сильное желание лечить «тонкий» эндометрий, а ведение пациенток с данным синдромом по-прежнему представляет собой серьезную проблему для клиницистов. В настоящее время доказательная медицина не подтвердила какого-либо конкретного метода лечения, потому как не всегда вышеперечисленные методы приводят к ожидаемым результатам. Поэтому лечение «тонкого» эндометрия остается сложной задачей и требует в будущем дальнейшего изучения, необходимого для

создания оптимальной стратегии ведения пациенток с синдромом «тонкого» эндометрия.

Литература/References

- Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018; 62:2–10.
- Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. – 2016. – № 1. – С. 10–15. / Ermolenko K.S., Radzinsky V.E., Rapoport S.I. The current state of the problem of realization of fertile function in women of late reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 1: 10–15. [in Russian]
- The European health report 2015 Targets and beyond — reaching new frontiers in evidence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 Accessed April 20, 2019 Available at: <https://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/european-health-report-2015/highlights>
- Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019; 111: 611–7.
- Alam V., Bernardini L., Gonzales J., et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during hormonal replacement cycles. *J Assist Reprod Genet*. 1993; 10: 215–19.
- Abdalla H.I., Brooks A.A., Johnson M.R., et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod*. 1994; 9: 363–5.
- Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G., Levy M.J. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2007; 87: 53–9.
- Mahajan N., Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016; 9: 3–8.
- Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from Canadian Fertility and Andrology Society, 2019.
- Gonen Y., Casper R.F., Jacobson W., Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989; 52 (3): 446–50.
- Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010; 37: 15–6.
- Juan Du., Hua Lu., Xujun Yu, Zili Lu, Ling Mi, Xiaojin Zhang. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium, 2020.
- Amir W., Micha B., Ariel H., Liat L.G., Jehoshua D., Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2007; 87 (4): 799–804.
- Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G., Levy M.J. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertility and Sterility*. 2007; 87 (1): 53–59.
- Zenke U., Chetkowski R.J. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertility and Sterility*. 2004; 82 (4): 850–856.
- Kovacs P., Matyas S., Boda K., Kaali S.G. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Reproduction*. 2003; 18 (11): 2337–2341.
- Nalini Mahajan, Sharma S. The Endometrium in Assisted Reproductive Technology: How Thin Is Thin? 2020.
- 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.
- Orazov M.R., Radzinsky V. E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. The secrets of reproductive failure: a «thin» endometrium. *Reproduction problems*. 2018; 2 (35).
- Miwa I., Tamura H., Takasaki A., et al. Pathophysiologic features of «thin» endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91: 998–1004.
- Chen S.L., Wu F.R., Luo C., et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 30.
- Orazov M.P., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему. *Фарматека*. – 2018. – № 6 (359). / Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. «Tonkij» endometriy – sovremennij vzglyad na problemu. *Farmateka*. 2018; 6 (359). [in Russian]
- Бесплодный брак. Версии и контраверсии. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: 2018. – С. 220–23. / Besplodnyj brak. Versii i kontraversii. Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: 2018; 220–23. [in Russian]
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. Программа диагностики нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Мелкозерова. Уральский мед. журн.* – 2017. – № 9. – С. 119–27. / Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Chistyakova G.N. Programma diagnostiki narushenij retseptivnosti endometriya u patsientok s reproduktivnymi neudachami. *Melkozerova. Ural'skij med. zhurn*. 2017; 9: 119–27. [in Russian]
- Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия. *Проблемы репродукции*. – 2016. – № 5. – С. 61–9. / Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A., Ershova I.Jyu. Sovremennye podkhody k otsenke retseptivnosti endometriya. *Problemy reproduksii*. 2016; 5: 61–9. [in Russian]
- Bagdasaryan L.A., Korneyeva I.E. Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review). *Gynecology*. 2018; 20 (1): 113–116.
- Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. *Проблемы репродукции*. – 2012. – Т. 18. – № 2. – С. 57–62. / Volkova E.Iu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S. Rol' matochnoi gemodinamiki v otsenke retseptivnosti endometriya. *Problemy reproduksii*. 2012; 18 (2): 57–62. [in Russian]
- Oshrit Lebovitz and Raoul Orvieto. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol, Early Online*: 1–6, 2014.
- Предгравидарная подготовка, клинический протокол. Москва. 2016. / Predgravidarnaya podgotovka, klinicheskij protokol. Moskva. 2016. [in Russian]
- Регистр лекарственных средств РФ, 2020. URL: www.rlsnet.ru/ Registr lekarstvennykh sredstv RF, 2020. URL: www.rlsnet.ru/ [in Russian]
- Ших Е.В. Сравнительные клинко-фармакологические аспекты применения пероральных и трансдермальных форм эстрогенов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 1. / Shikh E.V. Sravnitel'nye kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya peroral'nykh i transdermal'nykh form estrogenov. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. – 2016. – № 1. [in Russian]
- Биржанова Г.Т., Бикташева Х.М., Оптимизация лечения пациенток с тонким эндометрием, 2018. / Birzhanova G.T., Biktasheva Kh.M., Optimizatsiya lecheniya patsientok s tonkim endometriem, 2018. [in Russian]
- Fang R., Cai L., Xiong F., et al. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (6): 473–6.
- Gaidarova A.Kh., Kul'chitskaia D.B., Sycheva A.Iu., et al. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult*. 2014; 4: 33–37.
- Храмцова А.Ю., Башмакова Н.В., Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 69–76. / Khramtsova A.Jyu., Bashmakova N.V., Sovremennij vzglyad na problemu «tonkogo» endometriya: puti resheniya v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2019; 25: 4: 69–76. [in Russian]

36. Urman B., Boza A., Balaban B. Platelet-rich plasma another add-on treatment getting out of hand? How can clinicians preserve the best interest of their patients? *Hum Reprod.* 2019; 34: 2099–103.
37. Eftekhar M., Neghab N., Naghshineh E., et al. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57: 810–3.
38. Chang Y., Li J., Chen Y., et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 1286–90.
39. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. Eftekhar M. *J Obstet Gynecol.* 2019.
40. Lee D., J.D., Kim S.K., Jee B.C., Kim S.H. The efficacy of intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor in infertile women with a thin endometrium: A pilot study. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine.* 2016; 43 (4).
41. Gleicher N., Kim A., Michaeli T., Lee H.J., Shohat T.A., Lazzaroni E., et al. Apilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum Reprod.* 2013; 28: 172–7.
42. The role played by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on women submitted to in vitro fertilization associated with thin endometrium: systematic review, 2020.
43. Xie Y., Zhang T., Tian Z., Zhang J., Wang W., Zhang H., Zeng Y., Ou J., Yang Y. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis, 2017.
44. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod.* 2020.
45. Cui N., Li A.-M., Luo Z.-Y., Zhao Z., Xu Y.-M., Zhang J., Yang A.-M., Wang L., Hao G.-M., Gao B. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019 Jan.
46. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. М.: 2011. – С. 219. Sidel'nikova V.M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem. Metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly. M.: 2011; 219. [in Russian]
47. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. и др. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности. *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 1. / Pestrikova T.Jyu., Jyurasov I.V., Jyurasova E.A. i dr. Ratsional'nye metody diagnostiki i terapii khronicheskikh form vospalitel'nykh zaboolevanij organov reprodukivnoj sistemy posle prezhdevremennogo preryvaniya beremennosti Akusherstvo i Ginekologiya. 2011; 1. [in Russian]
48. Vodombossou-Djobo M.M.A., Zheng C., Chen S., Yang D.. Neuro-muscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. *Reprod Biol Endocrinol.* Aug, 2011.
49. Грищенко Н. Г., Котлик Ю. А., Весич Т. Л. и др. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия. *Таврический медико-биологический вестник.* – 2012. – Т. 15. – № 2. – С. 80–82. / Grishchenko N.G., Kotlik Jyu.A., Vesich T.L. i dr. Optimizatsiya rezul'tatov programm EKO pri ispol'zovanii ekzogennogo oksida azota dlya povysheniya retseptivnosti endometriya // Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012; 15: 2: 80–82. [in Russian]
50. Шнейдерман М.Г., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Мишиева Н.Г. *Акушерство и гинекология.* 2014. / Shnejderman M.G., Kalinina E.A., Smol'nikova V.Jyu., Mishieva N.G. Akusherstvo i ginekologiya. 2014. [in Russian]
51. Краснополянская К.В., Ершова И.Ю., Тонкий эндометрий. – С. 85. / Krasnopol'skaya K.V., Ershova I.Jyu., Tonkij endometriy. 85. [in Russian]
52. Evaluation of implantation and clinical pregnancy rates after endometrial scratching in women with recurrent implantation failure, 2018 *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics.* 30 (2): 39–44.
53. Local endometrial trauma (Endometrial Scratch): a treatment strategy to improve implantation rates. *Scientific impact paper.* 2016; 54.
54. Vitagliano A., Noventa M., Saccone G., Gizzo S., Vitale S.G., Lagañ A.S., Litta P.S., Saccardi C., Nardelli G.B., Di Spiezio Sardo A.. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2018.
55. Wadhwa and Mishra: Endometrial scratching may improve clinical pregnancy rates in previous failed non-ART cycles, 2019.
56. Belal S., Nagy O.A.E.F.A., Elwanis M.A., Mahmod H. The Effect of endometrial scratching by pipelle on the pregnancy rate in couples with unexplained infertility. *Austin J Obstet Gynecol.* 2017; 4 (5): 1087.
57. Acharya S., Yasmin E., Balen A.H. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies: a report of 20 cases. *Human Fertility.* 2009; 12: 198–203.
58. Dehghani Firouzabadi R., Davar R., Hojjat F., Mahdavi M. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2013; 11 (2): 151–158.
59. Fetih A.N., Habib D.M., Abdelaal I.I., Hussein M., Fetih G.N., Othman E.R. Adding sildenafil vaginal gel to clomiphene citrate in infertile women with prior clomiphene citrate failure due to thin endometrium: a prospective self-controlled clinical trial. *Facts Views and Vision in Obgyn.* 2017; 9 (1): 21–27.
60. Ke H., Jiang J., Xia M., Tang R., Qin Y., Chen Z.-J. The effect of tamoxifen on thin endometrium in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer. *Reproductive Sciences.* 2018; 25 (6): 861–866.
61. Sharma S., Rani G., Bose G., Saha I., Bathwal S., Chakravarty B.N. Tamoxifen is better than low-dose clomiphene or gonadotropins in women with thin endometrium (<7 mm) after clomiphene inintrauterine insemination cycles: a prospective study. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2018; 11 (1): 34–39.
62. Du J., Lu H., Yu X., Dong L., Mi L., Wang, J. Zheng X., Feng K.. The Effect of icariin for infertile women with thin endometrium: a protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2020.
63. Lu X., Zhang Q., Xu L., Lin X., Fu J., Wang X., Liu Y., Lin Y., Li B., Liu R.W.L., Mi X.-G., Wei H., Tan Y., Fang Y.. Zinc is essential for the transcription function of PGC-1 /Nrf2 signal pathway in human primary endometrial stromal cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, 2020.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Краснополянская Ксения Владиславовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения ВРТ ГБУЗ МО МОНИАГ, медицинский руководитель ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва

Силантьева Елена Сергеевна – д.м.н., заместитель главного врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино», Московская область, Лапино

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, директор НИИ морфологии человека РАНМ, Москва

Ершова Ирина Юрьевна – к.м.н, главный врач ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва

Лагутина Елена Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Семенов Павел Александрович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва