

Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения

И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Морфофункциональное состояние эндометрия определяет возможность наступления беременности, благополучное ее течение и успешное завершение. Одной из существенных причин снижения фертильности (бесплодия и невынашивания беременности) является недостаточная эндометриальная функция, обусловленная как нарушениями функции яичников, так и изменениями структуры самого эндометрия, наступающими чаще всего в результате воспаления. Восстановление чувствительности, или восприимчивости (рецептивности), эндометрия – задача гораздо более сложная, чем стимуляция функции яичников или ее гормональное замещение. Следует признать, что на сегодняшний день она далека от разрешения. Гормональная, иммуномодулирующая, метаболическая, таргетная терапия должна рассматриваться в контексте причин формирования тонкого эндометрия и оказывать не конкурирующее, а комплексное воздействие, основанное на понимании процессов, происходящих в эндометрии в течение нормального менструального цикла.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, хронический эндометрит, рецептивность эндометрия, бесплодие, привычный самопроизвольный выкидыш, неудачи ЭКО, эстрогены, прогестагены, плацентарные препараты, факторы роста

Эндометрий – уникальная структура женского организма, предназначенная для осуществления репродуктивной функции. Полноценное созревание эндометрия, его восприимчивость (рецептивность) и способность вступать в адекватный «диалог» с продуктом зачатия являются залогом успешного наступления и вынашивания беременности. Нарушения имплантации приводят не только к многолетнему бесплодию и неудачам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и к самопроизвольным выкидышам в первом триместре беременности, повышению риска преждевременных родов и других грозных осложнений (преэклампсии, синдрому задержки роста плода, плацентарной недостаточности). Указанные осложнения в настоящее время рассматривают как следствие недостаточности инвазии трофобласта, формирующейся на ранних стадиях имплантации бластоцисты.



По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность бесплодия достигает 10–15%, в некоторых регионах России – 20%, а частота самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности сохраняется на уровне 16% [1, 2]. Снижение женской фертильности имеет множество причин, среди которых на долю маточного фактора бесплодия в изолированном или сочетанном варианте приходится 24–62% [3]. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88% [2], при неэффективных попытках ЭКО – 77,5% [4]. Наличие внутриматочной патологии является независимым фактором риска бесплодия, увеличивающим его вероятность в четыре раза. Эти данные подтверждают существующее мнение о ключевой роли эндометрия в имплантации и плацентации. Следовательно, очевидна необходимость его морфофункциональной оценки у женщин с бесплодием и привычным самопроизвольным выкидышем. Недостаточность эндометрия может возникать вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, изменений гормонального гомеостаза, врачебных манипуляций и операций, связанных с травмой базального слоя эндометрия. Одной из важнейших причин снижения репродуктивной функции является хронический воспалительный процесс в эндометрии. Для данного заболевания характерно нарушение межклеточных взаимодействий, склероз стромы вокруг сосудов, изменения ангиоархитектоники тканей и ишемия [5]. У женщин с хроническим эндометритом почти в 50% случаев диагностируют бесплодие (преимущественно вторичное), а 37% больных в анамнезе имеют неудачные попытки ЭКО (в среднем три попытки на пациентку). Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выра-

женным изменениям в тканевой структуре, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность, а также вызывая нарушения пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия. Структурные последствия хронического эндометрита связаны с развитием в полости матки синехий, крайней степенью которых является синдром Ашермана [6]. В настоящее время не существует общепризнанного определения «тонкий эндометрий». В различных исследованиях авторы предлагают рассматривать в качестве прогностического критерия неудачи имплантации разную толщину эндометрия. Принято считать, что толщина эндометрия в период предполагаемого «имплантационного окна» менее 8 мм дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. Согласно результатам систематизированного обзора и метаанализа исследований по оценке клинически значимой толщины эндометрия в программах ЭКО, тонкий эндометрий (≤ 7 мм) наблюдался только в 2,4% успешных циклов, завершившихся наступлением беременности. Вероятность клинической беременности при толщине эндометрия ≤ 7 мм была значительно ниже по сравнению со случаями толщины эндометрия > 7 мм (23,3 и 48,1% соответственно) [6]. Наряду с толщиной эндометрия важнейшим показателем его состоятельности считаются эхографические особенности, в частности признаки трехслойной структуры. Было показано, что даже при толщине эндометрия менее 7 мм наличие трехслойной структуры может обеспечить наступление беременности (24,4%) и низкую частоту выкидышей в первом триместре, тогда как при отсутствии признаков трехслойной структуры беременность не наблюдалась [7]. Золотым стандартом оценки состояния полости и слизистой оболочки матки признана гистероскопия с биопсией и последую-

щим гистологическим исследованием эндометрия [8]. Однако визуальной и морфологической диагностике доступны только структурные изменения полости матки и хронический эндометрит, что ограничивает применение данного метода. Гистологические критерии тонкого эндометрия в настоящее время не выработаны. Тем не менее при иммуногистохимическом исследовании выявляется ряд изменений, которые характеризуют это патологическое состояние слизистой оболочки тела матки. Патофизиологические особенности тонкого эндометрия состоят в недостаточном росте железистого эпителия, высоком сопротивлении в маточном кровотоке, уменьшении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и бедном образовании сосудов [9]. Высокое сопротивление кровотока в радиальных артериях может быть триггером, неблагоприятно влияющим на рост железистого эпителия, в результате чего снижается уровень VEGF в эндометрии. Низкий VEGF обуславливает обеднение ангиогенеза, что еще больше уменьшает сосудистый кровоток в эндометрии. Этот порочный круг приводит к формированию тонкого эндометрия, который в свою очередь пагубно влияет на рецептивность. Есть данные о том, что высокое сопротивление в кровотоке радиальных артерий в начале менструального цикла может быть предиктором тонкого эндометрия, но механизм возникновения высокого сопротивления в маточных артериях пока не ясен. К одной из важных причин формирования тонкого эндометрия относят потерю рецепторов стероидных гормонов. Классические генные механизмы действия гормонов включают активацию специфических ядерных рецепторов, между тем более быстрые биологические эффекты проводятся через мембраносвязанные рецепторы, включая рецепторы, связанные с G-протеином [10].

Присутствие последних в эндометрии не доказано, а экспрессия эстрогенового рецептора альфа и эстрогенового рецептора бета высока с доминированием эстрогенового рецептора альфа, который присутствует как в эпителии, так и в строме функционального слоя. У человека плотность эстрогенового рецептора альфа максимальна на протяжении пролиферативной фазы, но снижается в течение секреторной фазы цикла. Эпителиальные эстрогеновые рецепторы бета также уменьшаются в секреторной фазе, они не определяются в строме, но присутствуют в сосудистом эндотелии. Оба подтипа обнаруживаются в клетках, окружающих сосуды. Важно, что в эксперименте утрата эстрогенового рецептора альфа приводит к потере чувствительности эндометрия к эстрогенам, в то время как исчезновение эстрогенового рецептора бета не сопровождается изменением его фенотипа и снижением фертильности [11].

Очевидно, что для эндометрия, как и для многих других тканей организма, характерен суточный циркадный ритм активности генов [12]. Десинхронизация овариального и эндометриального цикла может приводить к потере рецептивности эндометрия без видимых причин. В целом следует признать, что мы еще очень далеки от понимания причин нарушения нормального роста эндометрия и лечение этого патологического состояния чаще всего носит эмпирический характер.

Существует несколько подходов к терапии недостаточности пролиферативной/секреторной активности эндометрия с целью создания благоприятных условий для развития беременности и минимизации вероятных ее осложнений. Так, при выявлении инфекционного агента применяются антибиотики или противовирусные средства, также назначаются иммуномодулирующие препараты, гормоны, препараты, улучшающие микроциркуляцию в тканях.

За последние годы было предложено множество подходов, направленных на увеличение толщины и улучшение структуры эндометрия, но ни один из них не может полностью решить задачу восстановления нормальной функции этого органа. Самым простым и доступным, на первый взгляд, казался метод гормональной терапии, основанный на известной физиологической зависимости роста и функций эндометрия от уровня овариальных стероидов. К сожалению, применение эстрогенов не принесло ожидаемых результатов, хотя «виновны» в этом, конечно, не эстрогены, а их неправомерно широкое использование вне зависимости от наличия показаний и без понимания тонких физиологических механизмов регуляции процессов в репродуктивной системе.

Эндогенные и экзогенные эстрогены усиливают процессы пролиферации, одновременно активируя воспалительную реакцию, что препятствует лечению хронического эндометрита, но необходимо для осуществления имплантации. В этой связи следует проводить подготовку эндометрия к беременности поэтапно. Предварительный этап подразумевает исключение вероятных причин недостаточного роста и восстановление рецептивности, основной – собственно восстановление способности к зачатию в предполагаемом фертильном цикле.

Предварительный этап включает в себя антибиотикотерапию хронического эндометрита и применение иммуномодуляторов, а также других средств, потенциально способных восстановить рецептивность эндометрия. При наличии избыточной пролиферации в сочетании с хроническим эндометритом представляется закономерным использование прогестагенов или прогестаген-содержащих средств (после элиминации вероятного возбудителя инфекционного воспаления). Интересные данные, свидетельствующие о восстановлении ре-

цептивности, были получены в результате исследования морфофункционального состояния эндометрия у женщин с бесплодием и простой гиперплазией в сочетании с хроническим эндометритом после курса лечения индол-3-карбинолом и интерфероном [13].

Однако терапия тонкого эндометрия требует иного подхода. Здесь крайне важно соблюдать принцип «пролиферация без воспаления». Воспаление возможно возникнуть при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки тела матки. В этой связи представляет интерес использование гидролизата плаценты человека в виде внутривенных инъекций Лаеннек.

Лекарственное средство Лаеннек получено в результате многоэтапной переработки и очистки плаценты с использованием метода молекулярного фракционирования и является единственным препаратом из плаценты человека для внутривенного введения, зарегистрированным на территории Российской Федерации. В 2 мл ампулы Лаеннек содержится 112 мг гидролизата плаценты человека.

Лаеннек обладает иммуномодуляторным и гепатопротективным свойством. Поскольку нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в большинстве случаев связано с персистирующей воспалительной реакцией, назначение гидролизата плаценты человека может решить задачу роста эндометрия при подавлении избыточного воспаления.

Как гепатопротектор Лаеннек используется в целях восстановления функций печени и уменьшения содержания липидов и холестерина, стимуляции регенерации клеток, восстановления их жизненного цикла и синтетической активности, регуляции апоптоза, улучшения тканевого дыхания, оказывает противовоспалительное, противоаллерги-



ческое действие, предотвращает фиброз и спаечный процесс, индуцирует ангиогенез. Очевидно, что на рост тонкого эндометрия может положительно влиять большинство из этих свойств, в частности стимуляция регенерации и синтетической активности клеток, индукция ангиогенеза, снижение которого расценивается как один из механизмов формирования тонкого эндометрия. Ранее мы сообщали о динамике роста эндометрия и клинической эффективности лечения гидролизатом плаценты человека Лаеннек пациенток с хроническим эндометритом и/или несостоятельностью эндометриальной функции в сравнении с иммуномодуляторами, гепатопротекторами и витаминотерапией [14]. В исследовании были включены 64 женщины в возрасте от 23 до 39 лет с бесплодием или невынашиванием беременности, рандомизированные на три группы. Первая группа ($n = 25$) получала комплексную терапию с включением гидролизата плаценты человека Лаеннек внутривенно капельно 6 мл в 250 мл физиологического раствора два раза в неделю (десять капельниц на курс в течение пяти недель). Второй группе ($n = 20$) был назначен комплекс терапии с включением иммуномодуляторов и гепатопротекторов. Третьей группе ($n = 19$) был проведен курс прегавидарной подготовки в виде приема стандартных поливитаминных комплексов. Исходный мониторинг продемонстрировал сходные нарушения созревания эндометрия у всех пациенток. Достоверный ($p < 0,01$) рост толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла по сравнению с исходными показателями был отмечен после проведенной терапии уже на третьем месяце наблюдения в первой и второй группах, тогда как витаминотерапия не имела значимого эффекта. Полученный положительный результат сохранялся на шестом месяце наблюдения во второй группе и прогрессировал в первой, вследствие чего величина М-эхо

в поздней пролиферативной фазе у пациентов, получавших Лаеннек, оказалась достоверно выше ($p < 0,01$), чем у женщин, принимавших иммуномодуляторы и гепатопротекторы.

Оценка в секреторной фазе цикла не выявила достоверной положительной динамики у больных третьей группы, получавших витаминотерапию, в то время как во второй группе на шестом месяце наблюдения было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя М-эхо по сравнению с исходным значением. В первой группе положительный результат ($p < 0,01$) был достигнут уже на третьем месяце наблюдения с нарастанием к шестому месяцу ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) и оказался достоверно выше ($p < 0,01$), чем во второй группе исследования. Таким образом, влияние гидролизата плаценты человека на эндометрий оказалось более значимым по сравнению с терапией, включавшей иммуномодуляторы и гепатопротекторы. Назначение витаминов не оказывало существенного воздействия на рост эндометрия.

Лекарственная терапия может влиять на эндометрий как непосредственно, так и опосредованно через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках. В этой связи был определен уровень половых стероидных гормонов исходно и на фоне терапии у 28 больных с подтвержденным гиполютеинизмом в трех исследуемых группах.

Значимых изменений стероидогенеза в фолликулярной фазе у обследованных больных не обнаружено, что, вероятно, связано с малым числом наблюдений. Тем не менее показатель уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла достоверно превышал исходный параметр у больных первой и второй групп, в то время как в третьей группе наблюдалась только тенденция к его увеличению (42% от исходного уровня). Увеличение уровня прогестерона в первой группе составило 156%,

во второй группе – 90% от исходного показателя. Таким образом, положительная динамика овариальной функции отмечалась во всех группах, но достоверного уровня она достигала у женщин, получавших лекарственную терапию, и в большей степени при применении гидролизата плаценты человека.

Частота наступления беременности была оценена у 20 женщин с бесплодием, десять из них получили курс стимуляции овуляции (предыдущие попытки стимуляции безуспешны). Беременность наступила у 12 (60%) пациенток: у пяти из семи женщин первой группы, четырех из восьми женщин второй группы, трех из пяти женщин третьей группы. Сравнение межгрупповых различий эффективности терапии не представляется возможным из-за малого числа наблюдений и существенных различий факторов бесплодия в группах. Однако следует признать высокий потенциал гидролизата плаценты человека в качестве средства подготовки к восстановлению фертильности у женщин с бесплодием. Отслеживание течения беременности у больных с привычным невынашиванием показало следующие результаты. Биохимическая беременность была зафиксирована у всех пациенток. Сердцебиение плода было зарегистрировано у 14 (77,8%) из 18 женщин первой группы, у восьми (66,7%) из 12 женщин второй группы, у четырех (33,3%) из 14 женщин третьей группы. Успешное вынашивание и своевременное родоразрешение наблюдались у 12 (66,7%), шести (50%), трех (21,4%) женщин в первой, второй, третьей группах соответственно. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием и невынашиванием беременности, имеющим недостаточный рост эндометрия. Гидролизат плаценты человека может рассматриваться в ряду подобных средств и использоваться как метод подготовки к беременности

гинекология

у женщин с бесплодием и синдромом привычной потери плода. Несомненным преимуществом препарата Лаенек является сочетание противовоспалительного действия с улучшением ростовых функций слизистой оболочки тела матки, что позволяет проводить лечение с соблюдением принципа «пролиферация без воспаления». Важным обстоятельством следует признать не только длительность, не менее шести месяцев, сохранение эффекта терапии, но и нарастание положительной динамики. Это свидетельствует о способности гидролизата плаценты человека восстанавливать собственный регенеративный потенциал женских репродуктивных органов.

В предполагаемом фертильном цикле, особенно при проведении стимуляции функции яичников, обоснованно применение эстрогенных препаратов. При этом трансдермальные формы эстрогенов (Дивигель) обладают рядом преимуществ перед оральным приемом эстрадиола ввиду высокой по сравнению с оральным приемом биодоступности, создания постоянной концентрации в кровотоке, отсутствия конверсии в неактивные метаболиты и возможности легкого варьирования дозы. Справедливости ради надо отметить, что препараты эстрадиола могут назначаться и на этапе подготовки к фертильному циклу в случаях, когда причиной тонкого эндометрия является овариальная недостаточность. Доза подбирается индивидуально под контролем ультразвукового исследования (величина переднезаднего размера М-эхо). Эстрогены назначаются по 21-дневной схеме, в течение последних десяти дней их сочетают с прогестинами (дидрогестерон 10–20 мг/сут, микронизированный прогестерон 200 мг/сут, раствор прогестерона 1% – 2 мл или 2,5% – 1 мл внутримышечно через день). Реакция эндометрия в индивидуальных случаях значительно отличается, поэтому возможность увеличивать или

уменьшать дозу становится принципиальным фактором успеха подготовки эндометрия к фертильному циклу и обуславливает предпочтение в пользу трансдермальных форм (Дивигель).

При нормальной функции яичников применение эстрогенов допускается только в цикле планируемой беременности. Обычно такая необходимость возникает при стимуляции яичников с помощью кломифена цитрата, обладающего антиэстрогенным свойством. Чтобы не снизить эффективность стимуляции овуляции, эстрогены рекомендуют принимать не ранее девятого дня цикла при диаметре лидирующего фолликула 14–15 мм. В протоколах программ вспомогательных репродуктивных технологий, использующих агонисты гонадолиберина, назначение препаратов эстрадиола является обязательным.

Недостаточная эффективность гормональной терапии эстрогенами объясняется сниженной рецептивностью тонкого эндометрия и сохраняет актуальность поиска дополнительных путей увеличения его роста.

В течение многих лет разрабатываются способы внутриматочного воздействия, обладающие главным образом противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектом, и поэтому они более приемлемы в практике предварительной подготовки эндометрия. Методы улучшения морфофункционального состояния эндометрия непосредственно в фертильном цикле ограничены, но их разумное применение может повысить успех как спонтанного зачатия, так и программ вспомогательных репродуктивных технологий [15].

Недавно был предложен метод лечения путем орошения эндометрия смесью из углекислого газа и азота, в результате чего значительно усиливается кровообращение в слизистой и увеличивается толщина базального и функционального слоев эндометрия [16]. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, кото-

рое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. Азот – один из основных химических элементов биологически активных веществ – необходим для обеспечения дыхания и жизнедеятельности клеток. Методика предусматривает проведение трех орошений в течение первой фазы менструального цикла и демонстрирует положительный эффект в отношении роста эндометрия, достигающего приемлемой величины к моменту переноса эмбриона.

Перспективным методом лечения тонкого эндометрия является использование препаратов гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), хотя механизм его действия в отношении пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия до конца не ясен. По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза. Такая же положительная корреляция наблюдалась при изучении концентраций интегрина альфа-V/бета-3. Как известно, интегрины задействованы во всех стадиях имплантации, наибольшая концентрация интегрин альфа-V/бета-3 совпадает с максимальной рецепторной активностью эндометрия. Данный гликопротеин выделяется железистыми эпителиальными клетками после 19-го дня цикла при открытии окна имплантации. В нескольких работах было показано, что недостаток интегрин альфа-V/бета-3 характерен для женщин с тонким эндометрием и встречается также у пациенток, перенесших многочисленные безуспешные попытки ЭКО. Внутриматочные перфузии Г-КСФ сопровождаются увеличением толщины эндометрия в течение 72 часов после применения [17], что определяет кратность его введения в первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции.

ЛАЕННЕК

гидролизат плаценты человека

Залог успешного течения беременности

- терапия тонкого эндометрия
- терапия менопаузальных расстройств
- программы подготовки к ЭКО



Эксклюзивный дистрибьютор – Медицинская Корпорация RHANA
125009, г. Москва, ул. Леонтьевский пер., д. 2а
тел.: +7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03
www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru

В последние годы широко изучаются возможности клеточной терапии стволовыми клетками в регенеративной медицине. Стволовые клетки – это клоногенные клетки, способные к самоподдержанию и дифференцировке в другие типы клеток. Самоподдержание стволовых клеток осуществляется за счет симметричного деления, в результате которого обе дочерние клетки идентичны материнской. При асимметричном делении одна из дочерних клеток становится более дифференцированной, а другая остается неспециализированной стволовой клеткой, сохраняющей все свойства материнской клетки. Благодаря этим механизмам стволовые клетки способны к пролиферации без дифференцировки на протяжении неопределенно длительного периода времени или даже в течение всей жизни организма. По происхождению различают две группы стволовых клеток – эмбриональные и взрослые. Эмбриональные стволовые клетки возникают на ранних стадиях развития зародыша и представляют собой клетки с тотипотентными свойствами. Главным недостатком использования этих клеток является низкая контролируемость их роста и вследствие этого высокий риск развития тератом. К тому же их применение дискутируется по этическим причинам, а методы их культивирования считаются небезопасными для человека. Внимание в последние годы обращено к взрослым стволовым клеткам прежде всего из-за их нахождения в большинстве тканей организма, а также из-за обнаруженной у них способности дифференцироваться в многочисленные типы клеток. Одними из наиболее перспективных для использования в регенеративной медицине являются мезенхимальные стволовые клетки, происходящие из костного мозга, пуповинной крови, жировой ткани. В последние годы описан новый источник таких клеток – менструальная кровь.

Мезенхимальные стволовые клетки эндометрия человека по своим свойствам оказались сходными с мезенхимальными стволовыми клетками, выделенными из других источников. Эти клетки являются мультипотентными, могут дифференцироваться в различные клеточные типы и, следовательно, имеют перспективы в заместительной регенеративной терапии. Среди преимуществ их использования: доступность, неинвазивный способ получения исходного материала, а также отсутствие иммунных реакций при аллогенном применении. Отсутствие спонтанной трансформации при длительном культивировании клеток – важный фактор, подтверждающий безопасность использования метода. Мезенхимальные стволовые клетки секретируют ряд цитокинов (интерлейкины 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 27, фактор, угнетающий лейкемию (leukemia inhibitory factor), фактор роста стволовых клеток (stem cell factor), макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage colony stimulating factor)). Некоторые из них обеспечивают критическое взаимодействие «клетка – клетка», приводя к ускорению дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. По другим данным, мезенхимальные стволовые клетки *in vitro* синтезируют различные ростовые факторы, включая VEGF, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, а также гепатоцитарный фактор роста (hepatocyte growth factor), который индуцирует митогенную и антиапоптогенную активность в различных системах, ускоряет заживление ран. Мезенхимальные стволовые клетки обладают рецепторами эпидермального фактора роста (epidermal growth factor), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1) и др., обладают иммуномодулирующими эффектами, индуцируют Т-регуляторные клетки, косвенно способствуя переключению Th1 клеточного иммунитета на Th2 гуморальный

ответ [18]. При этом описываются антибактериальные свойства мезенхимальных стволовых клеток, а их системное введение значительно уменьшает персистенцию хронической инфекции, снижает циркуляцию нейтрофилов по отношению к макрофагам [18, 19]. Такой разнонаправленный спектр потенциальной активности обуславливает перспективы применения мезенхимальных стволовых клеток в регенеративной медицине.

Появляются работы, посвященные применению эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в лечении синдрома Ашермана. После их введения наблюдалась неоваскуляризация стенки матки, сопровождающаяся утолщением эндометрия, достаточным для успешной имплантации и вынашивания беременности [20]. В случаях отсутствия ответа эндометрия на гормональную терапию внутриматочное введение мезенхимальных стволовых клеток в начале менструального цикла непосредственно после кюретажа может решить задачу роста эндометрия и в последующем способствовать наступлению беременности в программе ЭКО. Подобные публикации пока носят характер описания единичных случаев [21]. Тем не менее следует признать высокий потенциал клеточных технологий в преодолении невосприимчивости тонкого эндометрия и связанных с ней бесплодия и невынашивания беременности.

Таким образом, проблема тонкого эндометрия сегодня далека от разрешения. Патогенез нарушения роста этого необходимого для репродукции органа не ясен, а способы нормализации пролиферативных процессов ограничены. Необходимость тестирования существующих методик, как и поиск новых терапевтических подходов, очевиден, поскольку оптимизация лечения тонкого эндометрия является залогом восстановления фертильности у значительного числа женщин. ♡



Литература

1. Здановский В.М., Буравченко Н.Б. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 2. С. 39–42.
2. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
3. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M. et al. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. № 12. P. 3036–3043.
4. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. // Проблемы репродукции. 2012. № 1. С. 8–10.
5. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
6. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. № 4. P. 530–541.
7. Гайдюков С.Н., Боярский Ю.К., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 51–60.
8. Сухих Г.Т., Шуриалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Miwa I., Tamura H., Takasaki A. et al. Pathophysiologic features of “thin” endometrium // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 4. P. 998–1004.
10. Hewitt S.C., Deroo B.J., Korach K.S. Signal transduction. A new mediator for an old hormone? // Science. 2005. Vol. 307. № 5715. P. 1572–1573.
11. Hewitt S.C., Harrell J.C., Korach K.S. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals // Annu. Rev. Physiol. 2005. Vol. 67. P. 285–308.
12. Kennaway D.J. The role of circadian rhythmicity in reproduction // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. № 1. P. 91–101.
13. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25. № 4. С. 110–112.
14. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Побединская О.С. и др. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия // Гинекология. 2013. № 3. С. 29–33.
15. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with “thin” endometrium – an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. № 6. P. 409–414.
16. Новый негормональный метод лечения тонкого эндометрия в процессе подготовки пациентов к программе экстракорпорального оплодотворения (проект информационного письма) // Гинекология. 2014. № 4. С. 32–33.
17. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclawek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 913235.
18. Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine // Exp. Mol. Med. 2013. Vol. 45. P. e54.
19. Doorn J., Moll G., Le Blanc K. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells: paracrine effects and potential improvements // Tissue Eng. 2012. Vol. 18. № 2. P. 101–115.
20. Анисимов С.В., Земелько В.И., Гринчук Т.М. и др. Стволовые клетки менструальной крови как потенциальный субстрат клеточной терапии // Цитология. 2013. Т. 55. № 1. С. 5–10.
21. Nagori C.B., Panchal S.Y., Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome // J. Hum. Reprod. Sci. 2011. Vol. 4. № 1. P. 43–48.

Problem of Thin Endometrium and its Possible Solutions

I.V. Kuznetsova, N.S. Zemlina, T.N. Rashidov, M.A. Kovalenko
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Morphological and functional condition of the endometrium determines an opportunity for pregnancy to occur as well as its favorable course and successful termination. Insufficient endometrial function caused, in turn, by impaired ovarian function and changes in endometrial structure occurring most often due to inflammation represents one of the prominent causes for decreased fertility (fertility and miscarriage). Restoration of endometrial sensitivity or receptivity is a much more complicated issue compared to stimulation of ovarian function or its hormone replacement. It must be admitted that, today, it is far from being solved. Hormonal, immunomodulating, metabolic and targeted cellular interactions must be considered in the context of causes resulting in development of thin endometrium and provide with a combined rather than competing effects based on knowing processes undergoing in the endometrium during normal menstrual cycle.

Key words: thin endometrium, chronic endometritis, endometrial receptivity, infertility, recurrent spontaneous miscarriage, IVF failure, estrogens, progestogens, placental drugs, growth factors