

Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы)

М.И.Половнева[✉], И.Е.Корнеева, О.В.Бурменская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]maria_mir18@mail.ru

Цель исследования – провести обзор современной литературы, посвященной методам, направленным на повышение рецептивных свойств эндометрия у женщин с повторными неудачными имплантациями.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в международной системе поиска PubMed за последние 7–10 лет.

Результаты. В обзор литературы включены работы, посвященные изучению роли скретчинга (локального незначительного повреждения эндометрия), внутриматочного введения гранулоцитарного фактора роста, плазмы, обогащенной тромбоцитами, мононуклеаров периферической крови в качестве методов лечения пациенток с повторными безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения, а также методических подходов определения рецептивного статуса эндометрия.

Заключение. Поиск дополнительных методов лечения и обследования пациенток с бесплодием с целью повышения результативности циклов экстракорпорального оплодотворения продолжается. Возможно, разработка и внедрение в клиническую практику новых систем по определению персональных предикторов рецептивности эндометрия позволят создать положительный эффект в терапии пациенток с повторными неудачными имплантациями.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, повторные неудачные имплантации, экстракорпоральное оплодотворение, скретчинг, плазма, обогащенная тромбоцитами, мононуклеары периферической крови, колониестимулирующий фактор роста, окно имплантации.

Для цитирования: Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 66–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.66-70

Review

Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure (review)

M.I.Polovneva[✉], I.E.Korneeva, O.V.Bourmenskaya

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

[✉]maria_mir18@mail.ru

Objective. To carry out an analysis of the data available in scientific literature on modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure.

Materials and methods. The review includes the data of foreign and Russia papers published on PubMed during the last 7–10 years.

Results. There are studies described the role of endometrial scratching, infusion granulocyte colony stimulating factor, autologous peripheral blood mononuclear cells, autologous platelet-rich plasma, the endometrial receptivity array in treatment for patients with repeated implantation failure.

Conclusion. Several adjuvant therapies and diagnostic tests have been used along with IVF to increase the pregnancy rates for women with repeated implantation failure. Perhaps a new test-system to find personal predictors of endometrial receptivity can turn up a positive effect at patients with RIF.

Key words: endometrial receptivity, IVF, ART, repeated unsuccessful implantations, scratching, infusion granulocyte colony stimulating factor, autologous peripheral blood mononuclear cells, autologous platelet-rich plasma, implantation window.

For citation: Polovneva M.I., Korneeva I.E., Bourmenskaya O.V. Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. Gynecology. 2018; 20 (3): 66–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.66-70

Повторные неудачные имплантации (от англ. recurrent implantation failure – RIF) являются одной из самых сложных проблем в практике клинициста. К RIF относят не менее 3 неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом одного или двух морфологически нормальных эмбрионов в каждом цикле [1]. По данным опроса IVF-Worldwide, в котором приняли участие 217 клиник ЭКО, 10–30% пациенток имели несколько неудачных попыток ЭКО в анамнезе [2]. Около 50% бесплодных пар отказываются от проведения дальнейшего лечения уже после 2 безуспешных попыток ЭКО. Наиболее распространенными причинами отказа от продолжения терапии являются финансовые возможности, стресс и плохой прогноз лечения [3].

По данным отчета ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) за 2012 г., частота клинической беременности на цикл переноса эмбрионов (ПЭ) в свежих циклах ЭКО составляет 33,8%, в циклах ЭКО/интрацитоплазматиче-

ская инъекция сперматозоида – 32,3% [4]. В ряде случаев отрицательные результаты программы ЭКО обусловлены эмбриональными аномалиями [5]. Однако даже ПЭ без генетических аномалий после проведения предимплантационного генетического скрининга не всегда заканчивается наступлением беременности. В этих случаях главной причиной выступает нарушение процессов взаимодействия между бластоцистой и децидуальным эндометрием [6]. У женщин с RIF для повышения рецептивности эндометрия принято использовать дополнительные методы лечения перед проведением ПЭ. В данном обзоре рассмотрены наиболее распространенные методы «воздействия» на эндометрий у пациенток с RIF.

Скретчинг эндометрия

В качестве метода повышения имплантационных свойств эндометрия было предложено его локальное повреждение перед проведением программы ЭКО, также на-

зывается скретчингом (от англ. scratch – царапина), выполняемое при гистероскопии либо с помощью кюретки для пайпель-биопсии [7]. Существует несколько гипотез, объясняющих положительный эффект скретчинга на частоту наступления беременности. Наиболее распространенной является теория воспаления, согласно которой локальная травма эндометрия приводит к развитию местной воспалительной реакции, что, в свою очередь, может способствовать установлению взаимодействия между blastocyst и эндометрием, обеспечивающего процесс имплантации. Воспалительный ответ индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и последующую рекрутровку макрофагов и других иммунных клеток, которые участвуют в процессе имплантации [8]. Однако четкое понимание механизма действия скретчинга остается неизвестным.

A.Gibree и соавт. (2015 г.) провели рандомизированное исследование, в котором участвовали 387 женщин с безуспешными попытками ЭКО. Все они были разделены на 2 группы: в группе А (n=193) скретчинг сделан дважды на 21-й день менструального цикла и через 2–3 дня после первой пайпель-биопсии, перед программой ЭКО. В группе В (n=194) скретчинг эндометрия не проводили. Несмотря на увеличение числа беременностей в группе А, авторы не выявили статистически значимой разницы в частоте живорождений между группами (47,2% против 38,1%; $p=0,08$). Однако регрессионный анализ показал, что локальная травма эндометрия у женщин с 2 и более неудачными попытками ЭКО имела выраженный положительный эффект на частоту наступления беременности и живорожденности. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что скретчинг положительно влияет на рецептивные свойства эндометрия у женщин с 2 и более безуспешными попытками ЭКО в отличие от пациенток с меньшим количеством неудач [9].

Изучая влияние скретчинга на успешные исходы циклов ЭКО у пациенток с неудачными имплантациями, N.Singh и соавт. (2015 г.) сравнивали 2 группы женщин: в 1-й (n=30) производили пайпель-биопсию эндометрия в цикле перед ПЭ на 14–21-й день менструального цикла; участницам 2-й группы (n=30) скретчинг не производили. В результате исследования частота имплантации в 1-й группе составила 19,4%, 2-й – 8,1% ($p=0,028$). В то же время частота ранних потерь беременностей была выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (10,0% против 3,3%), в то время как частота родов во 2-й группе была выше, чем в 1-й (3,3% против 10%). Не было выявлено статистической разницы по частоте продолжающихся беременностей (16,7% против 0,0%; $p=0,052$), потерь беременностей (6,7% против 3,3%; $p=0,99$). Авторы делают заключение, что скретчинг эндометрия благоприятно влияет на частоту имплантации у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО [10].

В 2015 г. C.Nastri и соавт. провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению влияния скретчинга перед ПЭ у пациенток в программе ЭКО на частоту наступления беременности. В обзор были включены 14 исследований с участием 1063 женщин, которым проводили скретчинг. В 13 исследованиях скретчинг осуществлялся между 7-м днем менструального цикла, предшествующего ПЭ, и 7-м днем лечебного цикла непосредственно перед ПЭ. В одном исследовании скретчинг эндометрия осуществляли в день трансвагинальной пункции и забора ооцитов. Проанализировав результаты исследований, авторы пришли к заключению, что в группе скретчинга частота беременностей и родов была выше, чем в контрольной (относительный риск – ОР 1,42, 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,85; $p=0,01$). Однако влияние скретчинга на частоту самопроизвольных выкидышей прослежено не было. Авторы сделали вывод, что скретчинг положительно влияет на частоту наступления беременности у женщин с 2 и более безуспешными попытками ЭКО в анамнезе, в то же время они отмечают необходимость дальнейших исследований для получения более достоверных данных [11].

К.В.Краснопольская и соавт. (2017 г.) исследовали влияние скретчинга на эффективность программы ЭКО с донорскими ооцитами, проведенного непосредственно в цикле

перед ПЭ, у пациенток с тонким эндометрием (n=166). Все женщины были разделены на 5 групп в соответствии с толщиной эндометрия после 7-дневного применения препаратов эстрогена: А (n=92) – группа контроля, пациентки с нормальной толщиной эндометрия, В1 (n=30) – с умеренно тонким эндометрием, В1 (n=8) – с экстремально тонким эндометрием (М-эхо до 4 мм). В этих группах скретчинг не осуществлялся. Группа В2 (n=22) – пациентки с умеренно тонким эндометрием (толщина на 8-й день – до 5–6 мм), группа В2 (n=14) – женщины с экстремально тонким эндометрием (М-эхо до 4 мм). В этих группах скретчинг проводился на 8-й день цикла в ходе офисной гистероскопии. В результате исследования установлена тенденция увеличения частоты наступления беременности при выполнении скретчинга у пациенток с экстремально тонким эндометрием в группах В1 и В2 (12,5 и 21,4% соответственно). Однако не было установлено статистически значимой разницы по частоте наступления беременности в группах В1 и В2 (46,6 и 45,5%; $p<0,99$). Авторы делают вывод, что проведение скретчинга оказало положительный эффект только у пациенток с экстремально тонким эндометрием [12].

D.Levin и соавт. (2017 г.) провели ретроспективное исследование для оценки влияния скретчинга эндометрия на результаты ПЭ в программах ЭКО. В анализ были включены 238 пациенток, проходящих лечение с января 2006 по 2012 г. В 1-й группе был произведен скретчинг эндометрия в цикле, предшествующем ПЭ в фазу пролиферации или секрции. Группу контроля составили пациентки, сопоставимые по возрасту, числу неудачных попыток ЭКО в анамнезе, количеству и качеству перенесенных эмбрионов. Результаты исследования не показали статистически значимой разницы по частоте имплантаций, клинических и продолжающихся беременностей между группами (28%, из которых клинических беременностей – 34 и 18,4% против 30, 40,3 и 29% в изучаемой группе и группе контроля соответственно). Авторы делают вывод, что механическое повреждение эндометрия не улучшает исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [13].

Таким образом, в настоящее время существуют весьма противоречивые мнения об эффективности скретчинга эндометрия. В одних исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о повышении частоты наступления имплантации и беременности [14, 15]. В то же время ряд исследований не показал значительного увеличения положительных исходов лечения программы ЭКО [16, 17].

По данным интернет-опроса, проведенного с августа по октябрь 2015 г. среди 189 клиник Австралии, Новой Зеландии и Англии, 83% опрошенных рекомендуют делать скретчинг эндометрия перед осуществлением программы ЭКО; 92% из них считают, что к пайпель-биопсии следует прибегать только пациенткам с RIF, а 6% проводят процедуру даже перед 1 попыткой ЭКО. Большинство респондентов предпочитают осуществлять скретчинг во II фазу менструального цикла. Несмотря на то что большинство врачей используют данную методику в своей практике, необходимы дальнейшие исследования для получения достоверных результатов о положительном влиянии скретчинга в лечении пациенток с бесплодием [18].

На сегодняшний день проводится несколько крупных рандомизированных исследований, направленных на определение роли скретчинга в терапии бесплодия [19, 20]. Цель этих работ – выявление необходимости рутинного применения скретчинга в лечении бесплодия.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста

N.Gleicher и соавт. в 2011 г. впервые предложили применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (G-CSF) для улучшения рецептивности и толщины эндометрия. Предположительный механизм действия обусловлен участием колониестимулирующих факторов в ремоделировании сосудов эндометрия, локальной иммунной модуляции и клеточных путях адгезии. Однако механизм действия остается недостаточно изученным [21].

F.Davari-Tanha (2016 г.) и соавт. с декабря 2011 по январь 2014 г. провели двойное слепое плацебо-контролируемое

исследование, включающее 100 пациенток с RIF. Женщинам из 1-й группы (n=40) G-CSF 300 мкг/1 мл вводили в полость матки в день забора ооцитов в свежем цикле ЭКО или в день назначения прогестерона в криоциклах. Пациенткам из 2-й группы (n=40) вводили физиологический раствор, 20 участниц составили группу плацебо. Средний возраст участниц исследования – 35,3±4,2 года. В результате у 17 из них был положительный тест на беременность: у 10 (25%) в группе с G-CSF; 5 (12,5%) – в группе с физиологическим раствором и 2 (10%) – в группе плацебо. Частота самопроизвольных выкидышей составила 3 (17,6%), 2 из них в 1-й группе и 1 – во 2-й. Частота имплантации – 12,3, 6,1 и 4,7% соответственно. Клиническая беременность установлена у 8 (25%) женщин в группе с G-CSF, 5 (12,5%) – в группе с введенным физиологическим раствором и 2 (10%) – в группе плацебо. Авторы пришли к заключению, что применение G-CSF у пациенток с RIF повышает частоту имплантации, однако не влияет на частоту клинических беременностей и абортов [22].

Авторы метаанализа 2017 г. оценивали влияние G-CSF на частоту наступления клинических и биохимических беременностей у пациенток с RIF и/или тонким эндометрием. В исследовании были включены 6 работ с общим объемом выборки 607 пациенток, сравнивающих влияние внутриматочного введения G-CSF с плацебо. По результатам проведенного анализа использование G-CSF сопровождалось повышением частоты наступления клинической беременности по сравнению с плацебо (ОР 1,563, 95% ДИ 1,122–2,176; $p=0,234$). У пациенток с тонким эндометрием также выявлено увеличение частоты имплантации (ОР 1,887, 95% ДИ 1,256–0,833; $p=0,272$) и биохимической беременности (ОР 2,385, 95% ДИ 1,414–4,023; $p=0,756$) в группе с инфузией G-CSF. На основании проведенного анализа авторы делают вывод об эффективности внутриматочного введения G-CSF у женщин с RIF [23].

M.Kupnicki и соавт. (2017 г.) изучали влияние G-CSF у пациенток с тонким эндометрием в цикле переноса размороженных эмбрионов. В исследовании были включены 62 женщины, из которых 29 проводили инфузию G-CSF, а 33 пациентки, отказавшиеся от инфузии, выступили в роли контрольной группы. У всех участниц на момент начала исследования была сопоставимая толщина эндометрия: 6,50 мм (5,50–6,80) в группе G-CSF и 6,40 мм (5,50–7,0) – в контрольной. После проведения инфузии в группе с G-CSF толщина эндометрия увеличилась до 7,90 мм (6,58–8,70; $p=0,01$), а в контрольной – до 6,90 мм (6,0–7,75; $p=0,005$). Однако не было выявлено статистически значимой разницы по частоте наступления клинической беременности и уровню рождаемости между группами. Клиническая беременность наступила в 5 (17,24%) случаях из 29 в группе, получавшей G-CSF, и 5 (15,15%) из 33 – в контрольной ($p>0,05$). Уровень рождаемости составил 2 (6,89%) из 29 в группе G-CSF и 2 (6,06%) из 33 – в контрольной ($p>0,05$). Авторы делают вывод, что применение G-CSF благоприятно влияет на толщину эндометрия, однако не улучшает результаты исходов в циклах переноса размороженных эмбрионов [24].

Таким образом, использование G-CSF в настоящее время имеет весьма неоднозначные результаты, поэтому исследования о целесообразности его применения у пациенток с RIF продолжаются.

Мононуклеарные клетки периферической крови

В проведенных исследованиях было установлено, что в месте имплантации эмбрион окружен материнской кровью, содержащей мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК). Количество иммунных клеток матери резко увеличивается во время процесса децидуализации. МКПК взаимодействуют непосредственно с трофобластом, а затем возвращаются в системный кровоток матери. Было высказано предположение, что мононуклеарные клетки наряду с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) способствуют взаимодействию между эмбрионом и эндометрием. Поэтому внутриматочное введение мононуклеарных клеток из аутологических клеток крови было предло-

жено для повышения рецептивности эндометрия у пациенток с RIF [25].

По мнению O.Okitsu и соавт. (2011 г.), использование МКПК повышает эффективность ПЭ у пациенток с RIF, однако не увеличивает частоту наступления беременности в общей популяции женщин с бесплодием [26].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном N.Yu и соавт. в 2016 г., изучали влияние внутриматочного введения МКПК на частоту наступления беременности, имплантации и выкидышей у пациенток с RIF. Всего было проанализировано 240 циклов ПЭ. МКПК были получены из периферической крови пациенток после культивирования с ХГЧ в течение 24 ч. Спустя 24 ч производили внутриматочную инфузию МКПК пациенткам 1-й группы (n=93) за 1 день до ПЭ. Контрольную группу составили 105 женщин, которым инфузию не производили. Частота клинических беременностей и имплантации в 1-й группе составила 46,24 и 23,66% и была значительно выше, чем в группе контроля, – 20,95 и 11,43% соответственно ($p<0,05$). Авторы делают вывод о том, что введение МКПК, активированных ХГЧ, увеличивает частоту имплантации у пациенток с 3 и более неудачными попытками ЭКО [27].

Аналогичные данные о позитивном влиянии на частоту имплантации и наступление беременности от применения МКПК у пациенток с RIF продемонстрированы и в исследованиях A.Madkour и соавт. и S.Li и соавт. [28, 29]. В то же время трудности в изоляции и культивировании МКПК ограничивают использование метода в ряде клиник.

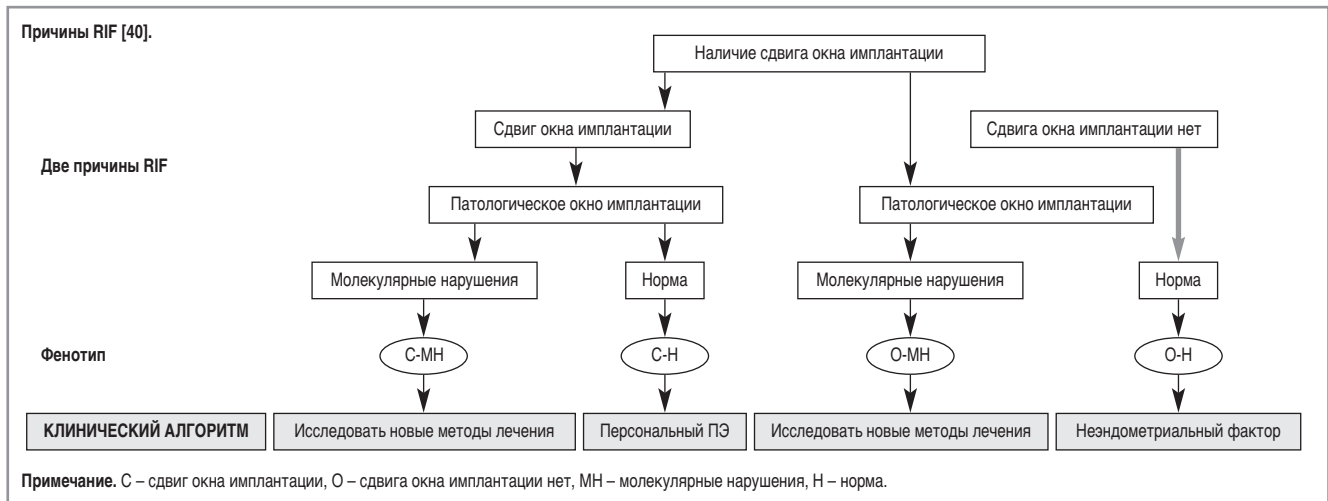
Плазма, обогащенная тромбоцитами

Плазму, обогащенную тромбоцитами, которая содержит не менее 1 млн тромбоцитов на 1 мл плазмы, получают из периферической вены пациентов. При внутриматочном введении плазмы происходит высвобождение биологически активных веществ, цитокинов, факторов роста, включая фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, 2, фактор роста соединительной ткани и интерлейкин-8. Первые исследования в этом направлении были опубликованы в 2015 г. Y.Chang и соавт. [30].

L.Nazari и соавт. в 2016 г. провели пилотное исследование, в котором вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, 20 пациенткам с RIF в цикле переноса размороженных эмбрионов. В качестве контроля были приняты предыдущие неудачные циклы переноса у этих пациенток. В результате исследования у 18 женщин наступила беременность. Из них: в 1 случае беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, 1 – пузырным заносом и 16 – клиническими беременностями. По мнению авторов, применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, является перспективным методом в качестве лечения пациенток с RIF [31].

S.Tandulwadkar и соавт. (2017 г.) исследовали эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, у 68 женщин с субоптимальным эндометрием в цикле переноса размороженных эмбрионов. Авторы провели оценку изменения толщины эндометрия, параметров кровотока с помощью ультразвукового исследования и доплерометрии, а также проанализировали частоту наступления беременности и ее течение до II триместра. Толщина эндометрия увеличилась с 5 до 7,2 мм после внутриматочного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, также было отмечено положительное влияние этой процедуры на внутриматочный кровоток. У 60,93% женщин тест ХГЧ был положительным. Частота клинических беременностей составила 45,32%. На момент окончания исследования 13 пациенток находились во II триместре беременности и 13 – в I. Авторы пришли к заключению, что применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, является оправданным методом лечения у бесплодных пациенток с субоптимальным эндометрием [32].

Позитивное влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на исходы программы ЭКО у пациенток с тонким эндометрием показано в работах S.Zadehmodarres и соавт., A.Molina и соавт. [33, 34].



В настоящее время исследования в этом направлении продолжают. Изучение механизма влияния плазмы на эффективность терапии бесплодных пациенток с RIF позволит в более полной мере оценить целесообразность этого подхода.

Персональное окно имплантации

Окно имплантации – это короткий промежуток времени, соответствующий 7–8-му дню после пика лютеинизирующего гормона, в течение которого возможны адгезия и инвазия бластоцисты в эндометрий. В 2011 г. группой исследователей была разработана транскрипционная сигнатура ERA, позволяющая на основании алгоритма интегральной оценки уровня экспрессии матричной РНК 238 генов определять восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона (персональное окно имплантации) [35]. В естественном цикле перед ПЭ на 7-й день после овуляции либо на 5-й день приема прогестерона в циклах с циклической гормональной терапией проводят пайпель-биопсию эндометрия. После получения результатов о рецептивном статусе эндометрия, соответствующем стадии окна имплантации, приступают к подготовке процедуры ПЭ, выполняют его в аналогичный день цикла с установленной рецептивностью эндометрия. В случае выявления нерцецептивного статуса эндометрия процедуру повторяют, меняя день забора материала, иногда повторяя исследование в нескольких циклах до получения положительного результата. Таким образом, авторами предложен персональный подход к выбору дня ПЭ.

M.Ruiz-Alonso и соавт. в 2014 г. сообщили об успешном применении системы ERA у 17 пациенток в возрасте около 40 лет с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. При получении эмбрионов использованы донорские ооциты. Всем участникам было проведено исследование биоптатов эндометрия с помощью тест-системы ERA на 5-й день приема прогестерона на фоне циклической гормональной терапии. Нерцецептивный эндометрий был выявлен у 17 женщин, после чего им был произведен ПЭ в соответствии со стандартным протоколом на день (P+5). У 7 (19%) пациенток наступила беременность, завершившаяся потерей на ранних сроках. После повторного определения персонального окна имплантации в соответствии с рецептивным статусом эндометрия в разные дни приема прогестерона (P+5 – P+7) было произведено от 1 до 2 ПЭ. Частота наступления беременности составила 12 (60%) из 20 пациенток, у 9 (75%) из 12 была установлена клиническая беременность. Авторы делают вывод о целесообразности использования персонализированного подхода к лечению пациенток с RIF [36].

T.Nashimoto и соавт. в 2017 г. с целью оценки диагностической ценности теста ERA проведено ретроспективное исследование: 50 пациенткам была произведена оценка рецептивности эндометрия в соответствии с протоколом. Нерцецептивный эндометрий выявлен у 24% женщин с RIF. Осуществлено 44 ПЭ в соответствии с рецептивностью

эндометрия. Частота наступления беременности составила 58,5% на пациентку, 35,3% – на первый ПЭ у женщин с рецептивным эндометрием и 50% – на пациентку и первый ПЭ у женщин с изначально нерцецептивным эндометрием при коррекции дня ПЭ. После проведенного исследования авторы пришли к заключению, что применение ERA у пациенток с RIF в сочетании с переносом эмбрионов повышает вероятность наступления беременности [37].

В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующий позитивный вклад системы ERA в оценку персонального окна имплантации у пациенток с RIF [38, 39].

В одном из последних сравнительных исследований P.Sebastian-Leon и соавт. (2018 г.) была предложена новая таксономия причин RIF (см. рисунок). Проанализировав 16 работ, посвященных изучению экспрессионных генных сигнатур эндометрия периода окна имплантации, авторы отметили, что возможной причиной неудач являются не только сдвиг окна имплантации, но и наличие молекулярных нарушений в структуре эндометрия [40].

Согласно представленному алгоритму авторы предлагают выбирать соответствующую тактику ведения пациенток с RIF. Так, в случае выявления сдвига окна имплантации и молекулярных нарушений в эндометрии или только молекулярных нарушений без сдвига необходимо предложить пациентке новое лечение в программе ЭКО. При наличии только признаков сдвига окна необходимо проведение персонального ПЭ. Если же у пациентки не установлены молекулярные нарушения и сдвига окна имплантации нет, следует считать, что у таких женщин причина неудачи не в рецептивности эндометрия. Этим пациенткам необходимо проведение дополнительных методов обследования. Возможно, как раз в данном случае будет целесообразно использование донорских ооцитов, спермы, проведение предимплантационного генетического скрининга эмбрионов. В случае патологических молекулярных нарушений в структуре эндометрия как со сдвигом, так и без сдвига персонального окна имплантации могут оказаться полезными представленные в данном обзоре методы терапии пациенток с повторными безуспешными попытками ЭКО (скретчинг эндометрия, внутриматочное введение G-CSF, плазмы, обогащенной тромбоцитами, мононуклеаров периферической крови).

В настоящее время клиницисты разных стран пытаются преодолеть проблему повторных неудачных программ ЭКО, применяя разные схемы в обследовании и лечении пациенток. Однако убедительных данных об использовании того или иного метода дополнительной подготовки эндометрия в настоящее время не получено. Возможно, разработка и внедрение в широкую клиническую практику тест-систем, оценивающих персональное окно имплантации с позиции сдвига последнего и молекулярных нарушений, позволят оптимизировать решение этой проблемы.

Литература/References

- Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril* 2012; 97: 1039–43.
- IVF-Worldwide.com
- Moura-Ramos M, Gameiro S, Canavarro MC, Soares I. Assessing infertility stress: re-examining the factor structure of the Fertility Problem Inventory. *Hum Reprod* 2012; 27: 496–505.
- Calbaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*. *Hum Reprod* 2016; 31 (Issue 8): 1638–52.
- Das M, Holzer HEG. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril* 2012; 97: 1021–7.
- Mabajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8 (3): 121–9.
- Barasb A, Dekel N, Fieldust S et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1317–22.
- Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction* 2014; 149 (1): 75–85.
- Gibreel A, El-Adawi N, Elgindy E et al. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31 (4): 313–6.
- Singh N, Toshiyan V, Kumar S et al. Does endometrial injury enhances implantation in recurrent in-vitro fertilization failures? A prospective randomized control study from tertiary care center. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8 (4): 218–23.
- Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD009517.
- Краснопольская КВ, Назаренко ТА, Федоров АА. и др. Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным экстремальным отставанием развития эндометрия. *Мед. алфавит*. 2017; 1 (3): 46–50. / *Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Fedorov AA. et al. Klinicheskie iskhody programm EKO s oocitami donora pri ispol'zovanii tekhnologii endometrial'nogo skretchinga u pacientok s umerennym ekstremal'nym otstavaniem razvitiya endometriya. Med. alfavit*. 2017; 1 (3): 46–50. [in Russian]
- Levin D, Hasson J, Cohen A et al. The effect of endometrial injury on implantation and clinical pregnancy rates. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (10): 779–82. DOI: 10.1080/09513590.2017.1318369
- Mabran A, Ibrahim M, Babaa H. The effect of endometrial injury on first cycle IVF/ICSI outcome: A randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (3): 193–8.
- Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 25 (6): 561–71.
- Yeung TW, Chai J, Li RH et al. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2014; 29 (11): 2474–81.
- Liu W, Tal R, Chao H et al. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15 (1): 75.
- Lensen S, Martins W, Nastri C et al. Pipelle for Pregnancy (PIP): study protocols for three randomised controlled trials. *Trials* 2016; 17 (1): 216.
- Van Hoogenbuijze NE, Torrance HL, Mol F et al. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle: does it lead to a higher live birth rate? The SCRATCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). *BMC Womens Health* 2017; 17 (1): 47.
- Lensen S, Sadler L, Farquhar C. Endometrial scratching for subfertility: everyone's doing it. *Hum Reprod* 2016; 31 (6): 1241–4.
- Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril* 2011; 95: 2123.e13–2123.e17.
- Davari-Tanha F, Shabrokb Tebraninejad E, Gbazi M, Shabraki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (12): 737–42.
- Li J, Mo S, Chen Y. The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: A meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2017; 63 (4): 239–47.
- Kunicki M, Lukaszuk K, Liss J et al. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Syst Biol Reprod Med* 2017; 63 (1): 49–57.
- Fujiwara H. Do circulating blood cells contribute to maternal tissue remodeling and embryo-maternal cross-talk around the implantation period? *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 335–43.
- Okitsu O, Kiyokawa M, Oda T et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells increases clinical pregnancy rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol* 2011; 92 (1–2): 82–7.
- Yu N, Zhang B, Xu M et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76 (3): 212–6.
- Madkour A, Bouamoud N, Louanjli N et al. Intrauterine insemination of cultured peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer improves clinical outcome for patients with repeated implantation failures. *Zygote* 2016; 24 (1): 58–69.
- Li S, Wang J, Cheng Y et al. Intrauterine administration of bCG-activated autologous human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) promotes live birth rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 15–22.
- 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 (1): 1286–90. eCollection 2015.
- Nazari L, Salehpour S, Hoseini S et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (10): 625–8.
- Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD et al. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: a Pilot Study. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10 (3): 208–12.
- Zadebmodarres S, Salehpour S, Sabarkbiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21 (1): 54–6.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod* 2018; 22 (1): 42–8.
- Diaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martinez-Conejero JA et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
- Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study. *Hum Reprod* 2014; 29 (6): 1244–7.
- Hasbimoto T, Koizumi M, Dosbida M et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two centers study. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 290–6.
- Tan J, Kan A, Hitkari J et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 2018.
- Simon C, Vladimirov IK, Castillon Cortes G et al. Prospective, randomized study of the endometrial receptivity analysis (ERA) test in the infertility work-up to guide personalized embryo transfer versus fresh transfer or deferred embryo transfer. *Elsevier* 2016; 106. Issue 3 (Suppl.): e46–e47.
- Sebastian-Leon P, Garrido N, Remobi J et al. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Половнева Мария Игоревна – аспирант отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: maria_mir18@mail.ru
Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: i_korneeva@oparina4.ru
Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru