

Сучасне оцінювання стану ендометрія (Огляд літератури)

I. В. Ярова

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд літератури, яка присвячена різним аспектам діагностики, оцінювання та лікування патологічних станів ендометрія. З клінічного погляду окреслено значення таких показників, як товщина ендометрія, ендометріальний патерн, обсяг та особливості васкуляризації ендометрія, оцінка мікробного середовища ендометрія, молекулярних досліджень його рецептивності. Зокрема, розглянуто вплив мікробіоти ендометрія на репродуктивні результати у пацієнок, які починають лікування безпліддя. Наведено міркування з приводу аналізу сприйнятливості ендометрія до імплантації, дані про персоналізоване вікно імплантації. Розглянуті комплексні методи оцінювання стану ендометрія: ERA (Endometrial Receptivity Assay), EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis), ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis).

Також узагальнені результати найбільш ефективних методів діагностики та розглянуто сучасний підхід до лікування сприйнятливості ендометрія. Протягом останнього десятиліття дослідження виявили потенційний зв'язок між невдалими репродуктивними результатами та хронічним ендометритом. В огляді наведені дані щодо хронічного ендометриу та висвітлені останні досягнення у дослідженні цього гінекологічного захворювання. Розглянута доцільність проведення антибіотикотерапії при хронічному ендометриті.

Проаналізовано дослідження, у яких продемонстроване клінічне значення оцінювання морфологічних маркерів рецептивності ендометрія, піноподій. З клінічного погляду висвітлено значення хронічного ендометриу як причини формування «тонкого» ендометрія при безплідді. Зокрема, продемонстровано ефективність гістероскопії при хронічному ендометриті для оптимізації шансів на успішну імплантацію ембріонів.

До огляду включені дані закордонних та вітчизняних статей, які опубліковані за останні 10 років у базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, Embase, Global Health, Pubmed.

Ключові слова: ендометрій, товщина ендометрія, патерн ендометриу, рецептивність ендометрія, гістероскопія, хронічний ендометрит.

Modern assessment of the endometrium (Literature review)

I. V. Iarova

The article reviews the literature on various aspects of diagnosis, evaluation and treatment of pathological conditions of the endometrium. From a clinical point of view, the significance of such indicators as the thickness of the endometrium, the endometrial pattern, the volume and features of endometrium vascularization, the assessment of the microbial environment of the endometrium, and molecular studies of its receptivity are described. In particular, the impact of the endometrial microbiota on reproductive outcomes in patients starting infertility treatment was considered. Considerations regarding the analysis of endometrial receptivity to implantation, data on the personalized implantation window are given. Complex methods for assessing the state of the endometrium are considered: ERA (Endometrial Receptivity Assay), EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis), ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis).

The article summarizes the results of the most effective diagnostic methods and the modern approach to the treatment of endometrial susceptibility. Over the past decade, studies have identified a potential link between poor reproductive outcomes and chronic endometritis. The review presents data on chronic endometritis and highlights recent advances in the study of this gynecological disease. Considerations on the feasibility of antibiotic therapy in chronic endometritis are presented.

The studies were analyzed, which demonstrated the clinical value of evaluating the morphological markers of endometrial receptivity, pinopodia. From a clinical point of view, the importance of chronic endometritis as the cause of the formation of "thin" endometrium in infertility is presented. In particular, the effectiveness of hysteroscopy in chronic endometritis has been demonstrated to optimize the chances of successful embryo implantation. Data from foreign and domestic articles published over the past 10 years in the Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, Embase, Global Health, Pubmed databases are included in the review.

Keywords: endometrium, endometrial thickness, endometrial pattern, endometrial receptivity, hysteroscopy, chronic endometritis.

Ендометрій – це унікальна тканина, яка протягом життя середньої жінки проходить приблизно 500 циклів росту та регресії під суворим гормональним контролем.

Останні дослідження демонструють, що ендометрій є одним із ключових факторів репродуктивного успіху.

Тканина ендометрія – це складна багатокomпонентна система, яка є чутливою мішенню для стероїдних статевих гормонів і здатна змінювати свої структурні характеристики швидко й універсально.

Виражені відхилення у морфологічних, гемодинамічних, імунологічних та молекулярно-генетичних

параметрах, які характеризують нормальний стан ендометрія, можуть зумовлювати зниження його рецептивності і як наслідок – безпліддя. Попри те що ендометрій є одним з найбільш доступних для вивчення субстратів, він викликає найбільшу кількість контроверсійних питань в сучасній медицині.

Як відомо, ключовим етапом у досягненні бажаної вагітності вважається імплантація – процес, що показує взаємодію бластоцисти та ендометрію. Два фактори, які впливають на успішну імплантацію, це здоровий ембріон та рецептивна сприйнятливості ендометрія. Виникає необхідність пошуку нових маркерів рецептивності ендометрія, використання яких може прогнозувати успішність імплантації.

У систематичному огляді L. Craciunas et al. [1] описані основні сучасні маркери сприйнятливості ендометрія, які необхідні для забезпечення успішної імплантації:

- Товщина ендометрія
- Особливості кровопостачання
- Патерн ендометрія
- Об'єм ендометрія
- Перистальтика ендометрія.

Терміном «маркер ендометріальної рецептивності» заведено визначати будь-який (інструментальний чи лабораторний) показник, зміни якого так чи інакше впливають на клінічні результати екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), яке оцінюють за показником частоти настання вагітності при перенесенні ембріонів (ЧНВпе) [2].

Товщина ендометрія

Ультразвукове дослідження – це ідеальний неінвазивний інструмент для оцінювання ендометрія. Товщина ендометрія напряму взаємопов'язана з підвищенням рівня естрогенів та вважається маркером ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності.

На момент овуляції у більшості фертильних жінок товщина ендометрія за даними УЗД коливається від 8 до 12 мм. Таке значення товщини ендометрія має більшість пацієток з вагітністю, що настала у стимульованих циклах програм ЕКЗ, у день введення тригера овуляції та у жінок у природному циклі [3].

З недостатнім приростом товщини ендометрія у динаміці менструального циклу пов'язують формування так званого тонкого ендометрія, критерії якого залишаються дискусійними. У більшості досліджень, де оцінювали частоту настання вагітності залежно від товщини ендометрія, повідомляється про розрахований пороговий рівень 7 мм [3,4].

Однак є повідомлення про інші критерії цього показника: 8 мм [5], 9 мм [6] і 10 мм [7]. Аналіз частоти настання вагітності при перенесенні ембріонів у дослідженні К.Е. Liu et al. виявив пряму лінійну залежність у зниженні ймовірності настання вагітності з кожним міліметром товщини ендометрія нижче показників 7 мм у кріоциклі і 8 мм – при перенесенні нативних ембріонів [8].

За даними Zhang Shaodi et al., числове значення межі для товщини ендометрія становило 8,7 мм. Коли товщина ендометрія становила менше 8,7 мм, з кожним додатковим 1 мм товщини ендометрія швидкість імплантації збільшувалася на 32%, частота клінічної вагітності підвищувалася на 36%, а рівень живонародженості – на 45%. У циклах HRT–FET оптимальний рівень живонародженості буде досягнутий, коли товщина ендометрія залишається у межах 8,7–14,5 мм. Якщо ендометрій занадто тонкий або занадто товстий, рівень живонародженості буде знижений [9].

J. Zhao et al. оцінювали товщину ендометрія у пацієток, що проходять лікування у програмі ЕКЗ, на початку стимуляції гонадотропіном та в день введення тригера овуляції. У пацієток, які завагітніли, динаміка приросту товщини ендометрія була вище порівняно з пацієтками, у яких вагітність не настала [10].

Однак, незважаючи на значне число окремих повідомлень про ефективність використання показника товщини ендометрія, мета-аналіз, проведений L. Craciunas et al., не виявив клінічно значущих відмінностей у товщині ендометрія між пацієтками, які завагітніли або не завагітніли після програм ЕКЗ [11].

Питання про механізми негативного впливу «тонкого» ендометрія на частоту імплантації залишається відкритим. Серед ймовірних причин вважають припущення, що у «тонкому» ендометрії бластоциста розташовується занадто близько до спіральних артерій і знаходиться у зоні високої концентрації кисню, що має негативний вплив на її здатність до нідації. Це опосередковано підтверджується у дослідженнях *in vitro*, де культивування бластоцист в умовах низької концентрації кисню супроводжується їх кращим виживанням та більшими імплантаційними можливостями [12].

Ендометріальний патерн

Наявність тришарової структури ендометрія за даними УЗД напередодні овуляції, або в день введення тригера, або у перший день призначення прогестерону у програмах перенесення заморожених ембріонів має значення для настання вагітності [13].

За даними Chen et al., ймовірність настання вагітності за наявності трилінійної структури ендометрія зберігалась на досить високому рівні (24,4%) у циклах ЕКЗ навіть за товщини ендометрія <7 мм, тоді як за відсутності тришарового ендометрія вагітність не настала [14].

Наявність тришарової структури ендометрія у передуляторний період асоціюється з більшою ймовірністю настання вагітності попри його товщину [13, 14].

Матковий кровообіг

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [15].

Для дослідження кровообігу в ендометрії використовують спектральну доплерометрію та кольорове доплерівське картування [16].

Визначають систоло-діастолічне співвідношення (S/D), пульсаційний індекс Гослінга (PI), індекс резистентності Пурсело (IR), активність та особливості васкуляризації ендометрія (ступінь та симетричність), наявність систолічної та діастолічної складової кровообігу [16].

Більш інформативними вважаються показники PI маткових артерій – інтервал від 2,0 до 3,0 наприкінці фолікулярної фази найбільш сприятливий для успішної імплантації у природному або у стимульованому циклах. Вважається, що збільшення цього показника знижує ймовірність настання вагітності [17].

Також використовуються техніки тривимірного сканування, зокрема використання комп'ютерної програми VOCAL (Virtual Organ Computer Aided AnaLysis), за допомогою якої визначають індекс кровообігу (FI), індекс васкуляризації (VI) та васкуляризаційно-потоківий індекс (VFI), які розраховуються автоматично [16].

У дослідженні L. Wang et al. відзначається висока прогностична цінність показників васкуляризації та їхній вплив на результати програм перенесення нативних ембріонів [18].

У пілотному дослідженні M. Elsokkary et al. оцінювали кровотік пацієнток у програмах перенесення нативних ембріонів у день уведення тригера. Спостерігалася пряма залежність між VI, FI, VFI і настанням вагітності [19].

Але попри численні дослідження, цінність даних васкуляризації ендометрія залишається контроверсійною. Серед пацієнток з невдачами імплантації фіксують досить багато тих, у кого передовуляторні показники PI маткових артерій були від 2,0 до 3,0 [20].

Об'єм ендометрія

Тривимірне ультразвукове дослідження у клінічній практиці застосовують досить давно. До його головних переваг належить здатність виконати сканування деякого об'єму тканини або органа з подальшим аналізом його перетинів, що відповідають трьом різним просторовим вимірам.

Для оцінювання рецептивності ендометрія, за даними низки досліджень, можуть слугувати показники об'єму ендометрія. Використовується програма VOCAL (Virtual Organ Computer Aided AnaLysis). Це дає можливість виміряти та проаналізувати у 3D-площині ліній об'єму та діаметра порожнини матки, площі поверхні, товщини, об'єму та діаметра тіла матки, а також площу поверхні, товщину та об'єм верхньої, середньої та нижньої ділянок ендометрія [21].

За даними R.V. Mayer et al., об'єм ендометрія вимірювали за 30 хв до перенесення заморожених ембріонів. У пацієнток, які завагітніли, обсяг ендометрія був значно більший, ніж у пацієнток, які не завагітніли [22].

У той час як у дослідженнях T. Zhang et al. не було виявлено значних змін в об'ємі ендометрія у пацієнток, які завагітніли та ні [23].

Піноподії

Одним з основних структурних змін ендометрія під час лютеїнової фази є утворення апікальних випинань на його епітеліальних клітинах – піноподії.

Уперше дослідження ендометрія були проведені ще у 60-х роках ХХ століття на тваринах, де було встановлено, що імплантація бластоцисти відбувається у дуже короткий термін – 12 год. Під час фази рецептивності на апікальній поверхні секреторних клітин виникали мікроворсинки та розвивались великі вирости. Дослідження продемонстрували, що ці вирости безпосередньо беруть участь у метаболізмі та переносять рідину і макромолекули у строму матки. Ці утворення були названі піноподіями – «питуща нога» [24].

Піноподії – морфологічні маркери рецептивності ендометрія. У стадії максимальної рецептивності ембріон прикріплюється до поверхні піноподій та імплантується у строму ендометрія. Вікно імплантації триває менш як 48 год. З регресом піноподій вікно імплантації закривається. Піноподії розташовані на ендометрії острівцями, їхня кількість є передбачуваним фактором імплантації [24].

За даними Melkozerova et al., гіпоплазія піноподій у період імплантаційного вікна спостерігалась у 52,17% із 46 жінок з безпліддям і у 37,78% жінок з невиношуванням вагітності, що достовірно вище рівня контрольних значень: 14,28% – 28 жінок [25].

За даними досліджень, акцелерація, затримка росту чи відставання у рості піноподій призводить до асинхронності розвитку ембріона та рецептивності епітелію. За даними Melkozerova et al., відставання у дозріванні піноподій спостерігалось у більшості жінок з безпліддям – у 82,6%, з невиношуванням – у 65,6%, що достовірно перевищує рівень контрольних досліджень – 21,4% [24, 25].

За даними різних авторів, піноподії експресують на своїй поверхні молекули адгезії, у тому числі інтегрини, а також лейкоїну інгібуючий фактор і різні глікани, які безпосередньо залучені у взаємодію бластоцисти та ендометрія. За результатами різних досліджень, використання піноподій як маркера рецептивності може поліпшити результати програм ДРТ [26].

У дослідженнях Pantos et al. було доведено клінічну значущість піноподій в ендометрії у жінок з багаторазовими невдачами в імплантації після участі у програмах репродуктивних технологій. Для кожної жінки був визначений найбільш сприятливий день для імплантації (день, коли можливо продемонструвати повний розвиток піноподій). У 73,6% випадків був запропонований і застосований новий модифікований цикл зі зміненням часу перенесення ембріона. З них 76,4% жінок досягли клінічної вагітності протягом 2 спроб, 67,6% народили здорових дітей. Серед жінок, у яких не було показань до зміни циклу перенесення ембріонів, тільки 33,3% завагітніли та 25% народили здорову дитину [27].

Отже, ультраструктура епітелію ендометрія у жінок з репродуктивними порушеннями характеризується аплазією та гіпоплазією піноподій. Виявлені

порушення визначають механізми порушення адгезії бластоцисти та інвазії трофобласта на різних стадіях імплантації у пацієнок з матковим фактором безпліддя та невиношуванням вагітності [24].

Хронічний ендометрит

Однією з основних причин формування «тонкого» ендометрія вважають хронічний ендометрит (ХЕ).

У результаті пошкодження ендометрія при ХЕ порушується його циклічна трансформація та рецептивність, змінюється співвідношення стероїдних рецепторів, знижується сприйнятливність до ендогенних гормонів і, як наслідок, порушується проліферативна активність на фоні хронічного запального процесу [28].

Згідно із загальним визначенням, ХЕ – це патологічний процес запального генезу з порушенням структури та функції ендометрія, що характеризується такими переважно ранніми репродуктивними невдачами, як мимовільний викидень, завмерла вагітність, невдалі спроби ЕКЗ і перенесення ембріонів, безпліддя та ускладнення вагітності та післяпологового періоду [28].

ХЕ – це хронічний запальний процес в ендометрії, який характеризується наявністю плазматичних клітин у стромі ендометрія, коли в нормі вони можуть бути лише до та під час менструації [29]. Зміни середовища ендометрія можуть змінити вироблення цитокінів ендометрія, тим самим порушуючи його функцію, що призводить до аномальної лімфоцитарної інфільтрації в ендометрії [30].

Активізація імункомпетентних клітин, підвищене продукування цитокінів та інших біологічно активних речовин призводить до порушення мікроциркуляції, ексудації та фіброзу ендометрія і як результат – негативно впливає на його рецептивні властивості [31].

Гіперактивність фагоцитів ендометрія стимулює функції фіробластів, що в умовах неадекватної імунної відповіді призводить до посиленого синтезу компонентів сполучної тканини, формується порушення мікроциркуляції з фіброзом стромі ендометрія та утворенням внутрішньоматкових синехій різного ступеня вираженості, які обмежують процеси імплантації та розвитку ембріона. Прозапальні цитокіни активують протромбіназу, провокують мікротромбози та інфаркти трофобласта, його відшарування, тим самим обмежують інвазію цитотрофобласта. Усі ці процеси є морфологічним субстратом втрат вагітності на різних термінах гестації [28, 29].

Механізм переривання вагітності у цій категорії пацієнок пов'язаний з гіпоплазією залоз, стромі, судин ендометрія, недостатнім накопиченням глікогену, білків, факторів росту, збільшенням кількості прозапальних цитокінів, що призводить до імплантаційної недостатності та відторгнення плідного яйця [30]. Існує думка, що при ХЕ неповноцінна секреторна трансформація ендометрія зумовлена порушеною експресією генів [31].

Перераховані вище аспекти патогенезу ХЕ диктують необхідність пошуку сучасних і надійних способів подолання безпліддя. Найбільше застосування

отримали:

- гістероскопія,
- антиагрегантна, імуномодулювальна та антибактеріальна терапія,
- оцінювання рецептивності ендометрія методом ERA (endometrial receptivity array),
- передімплантаційне генетичне тестування ембріонів,
- допоміжний скретчинг,
- застосування гранулоцитарного колонієстимулювального фактора росту,
- донорські програми [31].

Однак всупереч різноманітності стратегій результативність цих підходів обмежена і вимагає подальшого дослідження.

Гістероскопія

ХЕ часто не діагностують з причини відсутності симптомів або за наявності незначних симптомів, таких, як аномальна маткова кровотеча, тазовий біль, диспареунія або лейкорейя. Клінічні прояви, ультразвукові та аналітичні маркери неспецифічні. Найбільш частим симптомом вважають вагінальні кровотечі (діагностують у близько 94% пацієнок) [32].

Візуалізація внутрішньоматкової патології при гістероскопії вважається «золотим стандартом» в оцінюванні стану порожнини матки, яке дозволяє провести прицільну біопсію для верифікації генезу запальних захворювань. Ендометрій, отриманий у ході даної процедури, може бути досліджений безліччю запропонованих на сьогодні методів: гістологічним, імуногістохімічним, молекулярно-генетичним.

P. Kodaman et al. [33] дійшли думки, що діагностичну гістероскопію необхідно проводити перед ЕКЗ, щоб оптимізувати шанси на успішну імплантацію ембріонів, через те що вона є мінімально інвазивною процедурою з невеликим ризиком ускладнень.

У великому систематичному огляді та мета-аналізі J. Pundir et al. [34] за участю 3179 жінок порівнювали проведення гістероскопії з відсутністю втручання у циклі ЕКЗ. У групі жінок, яким була проведена гістероскопія, частота настання вагітності, а також коефіцієнт народжуваності виявилися вищими.

Cicinelli et al. у своїх дослідженнях верифікували до 93,5 % випадків ХЕ на підставі діагностичних критеріїв під час проведення гістероскопії [32]. У дослідженні K. Kitaya ХЕ був підтверджений у кожній третій жінки з повторними невдачами імплантації (RIF – recurrent implantation failure) [35].

В усьому світі немає єдиного діагностичного критерію для ХЕ. Однак гістологічне підтвердження наявності плазматичних клітин у стромі ендометрія вважається найбільш вірогідним діагностичним критерієм. Окрім плазматичних клітин спостерігається висока проліферація клітин стромі, дисоціація дозрівання між епітелієм та стромою і виражена переддецидуальна реакція [34, 35].

ERA (Endometrial Receptivity Array)

Відповідно до сучасної тенденції персоналізації медичної допомоги новим етапом у вивченні рецептивності ендометрія стало розроблення інноваційної

методики, заснованої на аналізі експресії 238 генів у біоптатах ендометрія [36].

Аспіраційна біопсія тканини ендометрія з наступним біоінформаційним аналізом експресії генів диференціює ендометрій на пререцептивний, рецептивний і пострецептивний. Даний метод отримав назву Endometrial Receptivity Array (ERA, аналіз ендометріальної рецептивності) [36].

Тест ERA, іноді також відомий як аналіз сприйнятливості ендометрія, визначає вікно імплантації, тобто точний час, коли ендометрій сприйнятливий. Вікно імплантації зазвичай припадає на 19–21-й день менструального циклу. Однак у деяких жінок вікно імплантації не співпадає [43–45]. Приблизно у третини жінок із повторною невдачею імплантації це теоретичне вікно є або пререцептивним (до 19-го дня) або пострецептивним (після 21-го дня) [37–39].

Тест ERA передбачає аналіз 238 генів в ендометрії для виявлення його аномалій. Результати тесту ERA можуть вказати на оптимальний час для перенесення ембріонів. Тому персоналізоване перенесення ембріонів буде виконано відповідно до персоналізованого вікна імплантації. Це може збільшити шанси на репродуктивний успіх [37].

Hashimoto T. et al. рекомендують використовувати ERA для пошуку персонального вікна імплантації у пацієнок, які мають в анамнезі більш як три спроби перенесення ембріонів хорошої якості, що не завершилися настанням вагітності [43].

ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis)

Тест ALICE виявляє патогенні бактерії, які викликають ХЕ. Оцінюючи ендометрій на мікробіологічному рівні, можливо покращити результати лікування пацієнтів із ХЕ.

ХЕ – це запалення ендометрія, у більшості випадків – без будь-яких симптомів, яке діагностують у третини безплідних жінок [29]. Також це може бути причиною двох третин випадків повторної невдачі імплантації або повторної втрати вагітності [40, 41].

У роботі I. Moreno et al. багатообіцяючі результати продемонстрував молекулярний метод діагностики ХЕ, прогностична значущість якого перевищує відповідні показники комбінованої діагностики за допомогою гістологічного, мікробіологічного досліджень і гістероскопії [40]. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ідентифікував бактеріальну ДНК у 76,9% випадків за подібності результатів гістероскопії, гістологічного і бактеріологічного дослідження, показав чутливість 75% і специфічність 100% порівняно з результатами трьох методів досліджень у сукупності.

Узгоджені результати верифікації ХЕ при комплексному оцінюванні класичними методами діагностики становили лише 20%. Гістологічне дослідження ендометрія і гістероскопія продемонстрували суперечливі результати у 58,5% випадків. Застосування даного молекулярного тесту у пацієнок свідчить про його перспективність як швидкого та надійного інструмента для спрощеної діагностики культивованих і некультивованих бактерій, що колонізують

ендометрій, навіть без гістологічних ознак запальної інфільтрації [41].

EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)

Діагностика бактеріальної колонізації ендометрія стала можливою завдяки появі діагностичних методів на основі секвенування ампліфікованого гена 16S рибосомальної РНК [40]. Припускають, що зменшена кількість лактобактерій у складі мікробіоти ендометрія впливає на можливість успішної імплантації та корелює зі зниженням ефективності програм ЕКЗ у пацієнок з повторними невдачами імплантації [41].

EMMA – це скринінговий тест для оцінювання того, чи є мікробне середовище ендометрія оптимальним для імплантації ембріона. EMMA забезпечує повне уявлення про бактерії ендометрія, включаючи здорові та нездорові (патогенні) бактерії. Здоровий ендометрій багатий на здорові бактерії, такі, як лактобактерії. Було встановлено, що нижні показники лактобактерій в ендометрії пов'язані з поганими репродуктивними результатами у пацієнок, які починають лікування безпліддя [42]. Тести ERA та EMMA часто розглядають разом, але їх також можна проводити окремо.

У дослідженні I. Moreno et al. був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки у пацієнок з програми ЕКЗ. Автори виділяють два види складу мікробіоти ендометрія: лактобацил-домінантна (*Lactobacillus* spp. > 90%) і не лактобацил-домінантна (<90% *Lactobacillus* spp., інші бактерії – 10%).

Жінки з рецептивним ендометрієм, в якому переважають молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували вищі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; $p=0,02$), вагітності, що прогресує (58,8% проти 13,3%; $p=0,02$) і живонародження (58,8% проти 6,75%; $p=0,002$) порівняно з пацієнтками без домінування *Lactobacillus* spp. у рецептивному ендометрії. Негативні наслідки програм ДРТ найчастіше були асоційовані зі збільшенням кількісного вмісту бактерій родів *Gardnerella* і *Streptococcus* у не лактобацил-домінантних зразках ендометрія [42].

Водночас є дослідження про відсутність кореляції між репродуктивними наслідками у пацієнок з еубіотичним і дисбіотичним ендометрієм. У зразках тканини, взятої під час пробного перенесення ембріонів, дисбіотичний ендометрій був виявлений у 31,3% жінок.

Основними бактеріальними агентами, відмінними від лактобактерій і виявленими у дисбіотичному ендометрії, були *Atopobium*, *Gardnerella* і *Streptococcus*. Ендометріальні бактеріальні профілі вагітних з порушеною мікробіотою можна було порівняти з такими у невагітних; при цьому у деяких пацієнок продовжувала розвиватися вагітність за повної відсутності *Lactobacillus* spp. в ендометрії [43].

Антибіотикотерапія у лікуванні ХЕ

Протягом майже століття вважали, що порожнина матки стерильна і це забезпечує слизова оболонка каналу шийки матки, яка утворює непроникний бар'єр для бактерій із піхви. Але недавні дослідження підтвердили наявність мікроорганізмів в порожнині матки навіть у здорових асимптоматичних жінок. Більш того, слизова пробка у каналі шийки матки не блокує поширення бактерій із піхви [44].

У доповнення до цього бактерії можуть поширюватися із піхви через канал шийки матки до порожнини матки протягом декількох хвилин завдяки матковій перистальтиці.

Отже, наявність бактерій у порожнині матки вважається головною причиною ХЕ, і на підтвердження цього повідомляється, що антибіотики є ефективною терапією при ХЕ [45].

Серед бактерій, які найбільш часто виявляють у порожнині матки, були *Chlamydia trachomatis* (2,7%), *Streptococcus* (27%), *E.coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) та *Ureaplasma urealyticum* (11%). У той час як *Neisseria gonorrhoeae* практично не була виявлена як причина ХЕ, *Chlamydia trachomatis* фіксували лише у 2,7% [41].

У роботі під керівництвом Е. Cicinelli et al. були проаналізовані поширеність ХЕ і вплив антибіотикотерапії на результати програм ДРТ у пацієнок із втратами вагітності з незрозумілих причин. ХЕ був верифікований за допомогою гістероскопії, гістологічного і мікробіологічного дослідження у 66%, 57,5% і 45% жінок відповідно.

Для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, застосовували ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на день, курс – 10 днів, грам-позитивними мікроорганізмами – комбінований препарат амоксициліну та клавуланової кислоти 1 г 2 рази на день, курс – 8 днів. Для лікування за наявності мікоплазми та *U. urealyticum* використовували джозаміцин 1 г 2 рази на день протягом 12 днів. За результатами контрольного гістероскопічного і гістологічного дослідження діагноз ХЕ не підтвердився у 75,4% жінок (1-а група), у 24,6% пацієнок ознаки ХЕ збереглися (2-а група). Частота клінічної вагітності та живонародження була вищою у 1-й групі порівняно з 2-ю (65,2 проти 33%; $p=0,039$; 60,8 проти 13,3%; $p=0,02$, відповідно) [46].

PRP (Platelet Rich Plasma)

Численними дослідженнями доведено, що ХЕ призводить до невдачі імплантації. З метою підвищення ймовірності настання вагітності розробляють нові методи лікування, що впливають на рецептивність ендометрія.

Одним з перспективних і активно досліджуваних методів у клінічній практиці є застосування власної плазми крові, збагаченої тромбоцитами (PRP, Platelet Rich Plasma) [47].

Багата тромбоцитами плазма – аутологічна плазма крові, яка містить понад 1 млн тромбоцитів у кубічному мікролітрі. Тромбоцити виділяють

фактори росту, які мають ангіогенні та мітогенні властивості, включаючи TGF- β , тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), VEGF, інсуліноподібний фактор росту (IGF-1 і -2). Ці фактори відіграють головну роль у проліферації та диференціюванні клітин, запускаючи процес регенерації тканини, стимулюючи утворення колагену, індукуючи ріст судин і ендотелію, що необхідно для поліпшення товщини та структури ендометрія, його підготовки до імплантації ембріона [47, 48].

Було встановлено, що використання аутологічної PRP стимулює процеси клітинної проліферації та регенерації, а також сприяє ангіогенезу. Згідно з даними Y. Chang et al., внутрішньоматкові інфузії аутологічної PRP пацієнткам з «тонким» ендометрієм у циклі перенесення ембріона у порожнину матки привели до статистично значущого збільшення товщини ендометрія, підвищення частоти імплантації та настання клінічної вагітності порівняно з пацієнтками, які отримували тільки гормональну терапію [49].

L. Nazari et al. також вважають, що PRP покращують структуру ендометрія та збільшують його товщину. Була відібрана група жінок з повторними невдачами імплантації: одній частині групи вводили внутрішньоматково 0,5 мл PRP під контролем УЗД, у той час як іншій нічого. Після двох ін'єкцій PRP з різницею у 48 год відзначали суттєве зростання ендометрія порівняно з контрольною групою [50].

S. Zadehmodarres et al. (2017) також продемонстрували позитивний вплив терапії PRP на результати програми ЕКЗ у пацієнок з «тонким» ендометрієм. Пацієнткам вводили 0,5 мл PRP на 9–10-й день менструального циклу, через 48 год оцінювали товщину ендометрія, яка становила більше 7 мм [51].

Мононуклеарні клітини

Однією з перспективних лікувальних стратегій у жінок з невдачами імплантації є імунотерапія. Деякі дослідники намагаються впливати на стан локальних імунних показників шляхом введення мононуклеарних клітин периферійної крові (МКПК) [52]. У механізмі впливу МКПК важливу роль відіграють індукція цитокінів IL-1 α , IL-1 β і TNF- α , а також баланс Th1 / Th2-лімфоцитів, стимуляція зростання ендометрія за допомогою підвищення продукування судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і лейкоїїнгібуючого фактора (LIF), які можуть сприяти імплантації ембріонів. Крім того, МКПК ініціюють і контролюють інвазію трофобласта і навіть регулюють імунні відповіді [53].

У 2019 р. А. Maleki-Hajiagha et al. [54] опублікували великий систематичний огляд, у якому поділилися результатами 8 досліджень за участю 886 пацієнок. Ймовірність настання вагітності у програмах ЕКЗ була значно вищою у жінок, які отримували МКПК, порівняно з контрольною групою (ВР 1,92; 95% ДІ: 1,48–2,49; $p<0,001$).

ВИСНОВКИ

Сьогодні завдяки досягненням у галузі медицини з'явилися нові інноваційні методи діагностики сприйнятливості ендометрія, що дозволяє персоналізовано підходити до лікування пацієнок. Поглиблена діагностика рецепторного апарату ендометрія та адаптація методів його підготовки до індивідуальних особливостей кожної конкретної пацієнтки є запорукою успіху у досягненні настання вагітності.

Відомості про автора

Ярова Ірина Валеріївна – акушер-гінеколог, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (066) 741-62-04. E-mail: iarovairyna@gmail.com

Information about the author

Iarova Iryna V. – Obstetrician-gynecologist, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.:(066)741-62-04. E-mail: iarovairyna@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Qunby S, Brosens JJ. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2019;25(2):202-23. doi: 10.1093/humupd/dmy044.
- Ginsburg ES, Racowsky C, editors. In: *Vitro Fertilization: A comprehensive guide*. New York: Springer+Business Media; 2012. 36 p.
- Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? *Reprod Med Biol*. 2020;19(2):151-7. doi: 10.1002/rmb2.12315.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2007;87(1):53-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.064.
- Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract*. 2018;4(1):1-9. doi: 10.1186/s40738-018-0050-8.
- Pan Y, Hao G, Wang Q, Liu H, Wang Z, Jiang Q, et al. Major factors affecting the live birth rate after frozen embryo transfer among young women. *Front Med*. 2020;7:94. doi: 10.3389/fmed.2020.00094.
- Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(5):542-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.08.025.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1883-8. doi: 10.1093/humrep/dey281.
- Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *Plos One*. 2020;15(9):e0239120. doi: 10.1371/journal.pone.0239120.
- Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:100. doi: 10.1186/1477-7827-10-100.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Qunby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23. doi: 10.1093/humupd/dmy044.
- Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011;96:519-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096.
- Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst. *Medicine (United States)*. 2018;97(2):e9577. doi: 10.1097/MD.0000000000009577.
- Chen SL, Wu FR, Luo C, Xin C, Shi X-Y, Zheng H-Y, 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;8:30-32. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
- Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod*. 2004;19(2):330-8. doi: 10.1093/humrep/deh056.
- Volkova EU, Korneeva IG, Silantieva ES. The role of uterine hemodynamics in assessing endometrial receptivity. *Reprod problems*. 2012;18(2):57-62.
- Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR. Assessment of changes in uterovarian arterial impedance during the peri implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):496-500. doi: 10.1002/uog.975
- Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol. Endocrinol*. 2020;36(10):971-21. doi: 10.1080/09513590.2020.1727433.
- Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Ratab A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551-8. doi: 10.1007/s00404-018-5001-4.
- Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R, Hompes PGA. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):432-8. doi: 10.1002/uog.5179.
- Feng Y, Zhang S, Zhou Y, He G, Hong L, Shi L, et al. Three-dimensional measurement and analysis of morphological parameters of the uterus in infertile women. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(4):2224-37. doi: 10.21037/qims-21-812.
- Mayer RB, Ebner T, Weiss C, Allerstorf C, Altmann R, Oppelt P, et al. The role of endometrial volume and endometrial and subendometrial vascularization parameters in a frozen embryo transfer cycle. *Reprod Sci*. 2019;26(7):1013-8. doi: 10.1177/1933719118804421.
- Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Xiaoming X, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol*. 2016;203:66-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.016.
- Melkozerova O, Chistyakova G, Bragina E, Grishkina A, Schedrina I. Ultrastructural characteristic of the integumentary epithelium of the endometrium in the healthy women and patients with reproductive failures. *Morphol*. 2020;157(1):48-54.
- Melkozerova O, Bashmakova N, Esareva A. Problems of communication between the embryo and the endometrium: markers of disorders and mechanisms of influence. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2016;(5):29-36.
- Kabir-Salmani M, Nikzad S, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashina M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Human Reprod*. 2005;11(8):553-9. doi: 10.1093/molehr/gah218.
- Pantos K, Nikas G, Makradis E, Stavrou D. Clinical value of endometrium pinopodesdetection in artificial donation cycles. *Reprod Biomed Online*. 2004;(1):86-90. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62115-3.
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod. Immunol*. 2018;79(1):e12782. doi: 10.1111/aji.12782.
- Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, et

- al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346-50. doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.012.
30. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Spiezo Sardo AD, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
31. Puente E, Alonso L, Laganà AS. Chronic endometritis: old problems, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
32. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2010;89(8):1061-5. doi: 10.3109/00016349.2010.498496.
33. Kodaman P.H. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):184-90. doi: 10.1097/GCO.0000000000000277.
34. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(2):151-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.025.
35. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
36. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril.* 2011;95(1):50-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.063.
37. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187-92. doi: 10.1097/GCO.000000000000173.
38. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(4):683-92. doi: 10.1007/s10815-017-1112-2.
39. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalised embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;100:818-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004.
40. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
41. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640-7. doi: 10.1177/1933719113508817.
42. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.22.
43. Hashimoto T., Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(12):2471-9. doi: 10.1007/s10815-019-01630-7.
44. Chen C, Sung X, Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8:875.
45. Hansen L.K., Becher N., Bastholm S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:102-8.
46. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.
47. Bos-Mikich A, De Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):613-20. doi: 10.1007/s10815-018-1386-z.
48. 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. doi: 10.5935/1518-0557.20180009.
49. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi 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.
50. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats. *Yonsei Med J.* 2017;58(6):1195-203. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1195.
51. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(1):54-6. doi: 10.5935/1518-0557.20170013.
52. Fujiwara H, Araki Y, Imakawa K, Saito S, Daikoku T, Shigetani M, et al. Dual positive regulation of embryo implantation by endocrine and immune systems-step-by-step maternal recognition of the developing embryo. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):281-9. doi: 10.1111/aji.12478.
53. Yu N, Zhang B, Xu M, Wang S, Liu R, Wu J, 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. doi: 10.1111/aji.12542.
54. Maleki-Hajjagh A, Razavi M, Rezaeinejad M, Rouholamin S, Almasi-Hashiani A, Pirjani R. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2019;131:50-6. doi: 10.1016/j.jri.2019.01.001.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2022. – Дата першого рішення 19.05.2022. – Стаття подана до друку 10.06.2022