

УДК 618-019

DOI: 10.38800/RM.3.2021.17-26

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ЗАЛОГ УСПЕХА ВРТ ПРОГРАММ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Ж. Анартаева^{1,3}, А.М. Курманова^{1,2}, Н.М. Мамедалиева², С.Б. Байкошкарова⁴¹Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Республика Казахстан;³Казахский медицинский институт «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;⁴Ecomed clinic group, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: На сегодняшний день успех программ экстракорпорального оплодотворения в Казахстане составляет 38%.

Цель исследования: Оценить механизмы влияния различных факторов риска на рецептивность эндометрия у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за последние 25 лет.

Результаты: Хронический эндометрит является верифицированной причиной нарушения рецептивности. Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комплексного лечения с использованием антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, гормональной терапии трансдермальными формами эстрогенов и витаминотерапии на исход программ экстракорпорального оплодотворения.

Заключение: Проблема рецидивирующих нарушений имплантации в ЭКО программах является многофакторной. У женщин с нереализованной репродуктивной функцией должны применяться реабилитационные мероприятия после неудачной попытки оплодотворения для профилактики нарушений гомеостаза, адекватное обезболивание при трансвагинальной пункции фолликулов яичников. Помимо гормональной терапии с трансдермальными формами эстрадиола, комплекс реабилитационных мероприятий должен включать иммуномодулирующую терапию, психотерапию и витаминотерапию.

Введение:

На сегодняшний день успех программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Казахстане составляет 38% [1]. В одном исследовании общества вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в США была рассчитана закономерность ежегодного прогресса в успехах программ ЭКО (от 0,3% до 1,5% ежегодно) для женщин моложе 42 лет. Ученые перенесли закономерность ежегодных достижений на формулу Мура и пришли к выводу, что, при стабильном развитии репродуктологии такими же темпами, 100%-ная имплантация каждого перенесенного эмбриона у пациенток будет достигнута уже к 2053 году [2].

Однако, рецидивирующие нарушения имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения ооци-

тов и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ), то есть ненаступление беременности 3 и более раза при переносе в полость матки как минимум blastocyst хорошего качества (по формуле Гарднера), [3] до сих пор являются одной из актуальных проблем в практике любого репродуктолога.

Пока нет точных маркеров, отображающих рецептивность эндометрия, которые бы четко могли стать предикторами результативности программ ЭКО. Зрелый эндометрий является ключевым моментом при переносе эмбриона/ов, и решение о переносе или сегментации цикла принимается, как правило, исходя из особенностей эндометрия. Рецептивность эндометрия и его способность вступать в адекватный «диалог» с продуктом зачатия являются залогом успешного наступления и вынашивания беременности.

Накоплено много данных о структуре эндометрия. Эндометрий – уникальная ткань, так как за короткий период времени она подвергается острому воспалительному процессу, десквамации и эпителизации с последующей репликацией и трансформацией. Ткань эндометрия восстанавливается без рубцов и патологического фиброобразования, к чему не способны другие ткани организма. Имплантация совершается в три стадии: аппозиция, адгезия (прилипание) и инвазия (проникновение) [4, 5]. Трофобласт прилипает к стенке матки и начинает дифференцироваться на цитотрофобласт, сохраняющий связь с оболочкой зародыша, и синцитиотрофобласт – периферический слой в виде массы цитоплазмы с несколькими ядрами без клеточных границ, то есть типичный симпласт. Во время второй стадии лизосомы синцитиотрофобласта выделяют протеолитические, гликолитические и другие ферменты, которые «растворяют» ткани слизистой оболочки матки. Blastocyst активно внедряется между эпителиальными клетками эндометрия и в конечном счете располагается внутри стромы. В месте контакта трофобласта и маточного эпителия происходит своеобразное «саморазрушение» слизистой оболочки матки. Установлено, что наивысшей ферментативной активностью обладают клетки цитотрофобласта. Процесс имплантации возможен лишь при условии соответствия степени чувствительности эндометрия и способности blastocyst к имплантации. Эмбрионы, которые начинают взаимодействие с нечувствительным эндометрием, не имплантируются, что дало толчок к развитию теории о существовании «окна имплантации». Окно имплантации определяется как ограниченный период, в течение

которого матка восприимчива к имплантации эмбриона. У человека имплантационное окно ограничено, как правило 20-24-тым днем менструального цикла [6, 7], но точная длительность данного процесса до сих пор остается неизвестной. Регуляция этих процессов достигается за счет сложных структурно-метаболических изменений под воздействием иммунных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к изменению уровня половых стероидов и их влияния на эндометриальную ткань [8].

Подготовка эндометрия к имплантации эмбриона начинается в пролиферативной фазе и продолжается в течение лютеиновой фазы менструального цикла. Под влиянием лютеинизирующего гормона продуцируется прогестерон, прогестерон, в свою очередь, влияет на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты, способствуя секреторной трансформации эндометрия, передают важную информацию для имплантации бластоцисты, что обеспечивает готовность эндометрия к имплантации и предотвращает отторжение [9].

На сегодняшний день важной проблемой является нарушение механизмов имплантации, ассоциированное с угнетением рецептивности эндометрия [10]. Выраженные отклонения морфологических, гемодинамических, ультраструктурных, иммунологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих нормальное прегравидарное состояние эндометрия, могут обуславливать снижение его рецептивности [11]. Перечисленные параметры эндометриального гомеостаза потенциально могут рассматриваться как маркеры эндометриальной рецептивности, которые можно использовать как для прогноза наступления индуцированной беременности, так и для контроля эффективности любой терапии, ставящей целью улучшение свойств эндометрия [12].

Цель исследования: Оценить механизмы влияния различных факторов риска на рецептивность эндометрия у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за последние 25 лет.

Результаты:

В руководящих документах последних лет отражено, что хронический эндометрит является единственной верифицированной причиной нарушения рецептивности, то есть приводит к бесплодию (18,8%) и невынашиванию беременности (52,1%).

Хронический эндометрит (N71.1. по МКБ-10, 2012) – клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Сложность диагностики хронического эндометрита определяется бессимптомной персистенцией в эндометрии смешанной вирусно-бактериальной флоры. В большинстве случаев инфекция обнаруживается не в цервикальном канале, а в биоптате эндометрия, причем воспалительные изменения наблюдаются как в функциональном, так и базальном слое эн-

дометрия. В большинстве случаев генитальные инфекции развиваются восходящим путем, причем источником инфицирования является микрофлора влагалища. Кроме того, 70-80% специфических инфекций, входящих в группу передающихся половым путем, диагностируются на фоне нарушения влагалищного микроценоза [13]. Это говорит о первостепенной значимости нормального равновесия влагалищного биотопа для поддержания колонизационной резистентности.

Бактерии, микоплазмы вызывают апоптоз, атрофию, вирусы – тромбоваскулиты, хламидии – фиброз и фибробластическую трансформацию. Независимо от этиологического фактора, имеют место дистрофические изменения покровных эпителиоцитов: от легких при микоплазменной инфекции до выраженной альтерации при вирусной, хламидийной, бактериальной и смешанной инфекции. Морфологические варианты хронического эндометрита: атрофический (атрофия желез, фиброз стромы, ее инфильтрация лимфоидными элементами, формирование мелких кист эндометрия) и гипертрофический (отек стромы, зияние спиральных артерий, инфильтрация стромы лимфоидными элементами) [14].

В свою очередь при хроническом эндометрите чаще встречается синдром «тонкого эндометрия» [15]. «Тонкий» эндометрий является сложным и до конца не изученным феноменом в современной репродуктологии. В литературе отсутствует общепризнанный подход как к определению понятия «тонкого эндометрия», так и к путям решения этой проблемы. «Тонкий» эндометрий характеризуется медленным ростом грандулярного эпителия, высоким внутриматочным кровообращением, снижением выработки фактора эндотелиального роста и малым развитием капиллярной сети. Высокое кровоснабжение в радиальных артериях является триггером неправильного роста эпителия и, как результат, приводят к снижению фактора эндотелиального роста эндометрия. Низкий фактор эндотелиального роста является причиной низкой васкуляризации, который в дальнейшем снижает кровоснабжение в эндометрии [16]. Синдром «тонкого» эндометрия относится к сонографической характеристике эндометрия, когда его толщина не соответствует фазе менструального цикла и составляет менее 7 мм в преовуляторном периоде. Это оказывает выраженные негативные влияния на наступление беременности и результаты имплантации как естественным путем, так и с применением ВРТ [17]. Причины тонкого эндометрия: воспалительные (аутоиммунное воспаление), идиопатическое (индивидуальная маточная архитектура), ятрогенные (травматическое повреждение архитектоники эндометрия, синехии) [18].

Длительная бессимптомная персистенция в эндометрии инфекционных агентов приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, ее рецептивном аппарате, вызывая иммунные нарушения, дисбаланс цитокинов, активности эстрогенов в эндометрии.

В свою очередь, снижение иммунологической реактивности, особенно под действием различных неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов, приводит к подавлению способности клеток организма продуцировать интерферон, депрессии Т-системы, снижению Т-су-

прессорной активности, повышением относительного количества NK-клеток, истощением резервных возможностей фагоцитов периферической крови, повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИПФВ-1).

Натуральные киллеры (NK) являются основной популяцией иммунокомпетентных клеток в эндометрии, влияющей на репродуктивный успех. К середине секреторной фазы их количество увеличивается до 60% и в ранние сроки беременности – до 75%. Натуральные киллеры эндометрия представлены на 70-80% CD56brightCD16- клетками и 20-30% CD56dimCD16+ клетками (с высокой экспрессией высоко аффинного Fc γ -рецептора) [19].

Натуральные киллеры эндометриального типа CD56brightCD16- являются менее цитотоксичными и играют ключевую роль в поддержании беременности в результате продукции ангиогенных факторов (VEGF), которые способствуют ремоделированию спиральных артерий, секретируют факторы роста и цитокины, которые направляют миграцию и инвазию трофобласта [20, 21].

Иммунопатологическое состояние проявляется не только уменьшением общего количества иммунокомпетентных клеток, но и нарушением кооперационных связей между субпопуляциями клеток иммунной системы.

При синдроме «тонкого» эндометрия особую значимость придают специализированным регуляторным лимфоцитам T-regs (CD4+CD25+FoxP3). Эта субпопуляция контролирует иммунный ответ, тормозит высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, поддерживая толерантность к имплантирующейся бластоцисте и развивающемуся плоду [22].

Длительный хронический воспалительный процесс постепенно приводит к истощению фагоцитарной системы. Это выражается в снижении функционального резерва и недостаточной продукции ИЛ-1, что влечет за собой нарушение кооперативного взаимодействия моноцитов, нейтрофилов и других клеток, участвующих в иммунном ответе, и является следствием функционального истощения иммунокомпетентных клеток [23, 24].

При элементарном нарушении маточного кровообращения может также снижаться рецептивность эндометрия, приводя к неудачам имплантации эмбриона. Поэтому одной из немаловажных причин бесплодия у женщин может быть неадекватная перфузия матки. Эндометриальная перфузия – процесс кровоснабжение субэндометриальной и эндометриальной ткани, который оценивается с помощью ультразвуковой диагностики, доплерографии и магнитно-резонансной томографии. При ультразвуковом исследовании в фазу пролиферации и преовуляции эндометрий утолщается и приобретает «трехслойный» вид [23, 32]. Толщину эндометрия измеряют по самым крайним точкам эндометрия клипсами перпендикулярно срединной оси тела матки [25] с помощью ультразвуковой диагностики. На сегодня это – самый неинвазивный предиктор нарушений маточного кровообращения.

Гистероскопия или пайпель-биопсия с последующим гистологическим исследованием эндометрия в период «окна имплантации» позволяют определить значительные ультраструктурные изменения в морфологии эндо-

метриальных эпителиальных клеток [26].

Снижение рецептивности эндометрия связывают с дисфункцией регуляции гормонов на всех уровнях системы «гипоталамус-гипофиз-яичники-эндометрий». Существуют исследования, демонстрирующие снижение экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) в стромальных клетках у пациентов с гипоплазией эндометрия во время пролиферативной и секреторной фаз, тогда как в железистых эпителиальных клетках такое снижение происходит только во время пролиферативной фазы [8, 27].

Учитывая все вышеперечисленные факторы риска, перед программой ЭКО и переносом эмбриона/ов следует учесть, что предимплантационная подготовка женщин с рецидивирующими нарушениями имплантации должна включать применение комплексного этиопатогенетического лечения. Учитывая ведущую роль инфекции (хронического эндометрита) в генезе нарушения имплантации, на первом этапе предимплантационной подготовки необходимо провести эрадикацию микробного агента (патогенных вирусов, бактерий, грибов) из эндометрия и иммуномодулирующую терапию.

На сегодняшний день известно, что резистентность микроорганизмов к факторам иммунной защиты (подавление фагоцитарной активности, цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток) и антибактериальным препаратам продолжает стремительно расти. Причины этого заключаются в формировании так называемых бактериальных биопленок [28]. Известно, что более 90% бактерий в организме существуют не свободно, а в виде биопленок, прикрепленных к субстрату. С учетом этого, на современном этапе основу базовой антибактериальной терапии должны составлять антибиотики широкого спектра действия, обладающие высокой способностью проникновения в биопленку. К таким препаратам отнесены комбинации макролидов последнего поколения с нитроимидазолами (джозамицин+метронидазол), защищенные пенициллины с фторхинолонами II поколения (амоксциллин с клавулановой кислотой + офлоксацин), а также моксифлоксацин, согласно рекомендациям Европейского руководства по лечению воспалительно-инфекционных заболеваний [29].

В качестве иммуномодулирующей терапии, в комплексной терапии патогенетически оправдано применение препаратов цитокинов, таких как суперлимф, рекомбинантный интерлейкин-2, а также адаптогенов, содержащие сбалансированный комплекс биологически активных компонентов, таких как антиоксиданты, витамины, микроэлементы [30].

Восстановление морфофункционального потенциала эндометрия при хроническом эндометрите включает применение витаминов, действие которых направлено на устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений, последствий ацидоза, усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

Для улучшения этих процессов в ткани эндометрия в настоящее время используют витамин D. В програм-

мах ЭКО беременность наступает в 1,5 раза чаще у женщин с достаточным уровнем витамина D [31]. Витамин D участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, улучшая имплантацию эмбриона с помощью различных молекулярных и цитокиновых механизмов. Применение витамина D в виде Ультра Д3 25 мкг (1000 МЕ) в программах ЭКО способствует коррекции метаболических нарушений, улучшению качества эндометрия, восстановлению менструального цикла, повышению фертильности как у бесплодных, так и фертильных женщин (доноров яйцеклеток) [32].

Включение в комплексную терапию мио-инозитола с L-метилфолатом кальция (метафолином) в составе Фертитолина является важным компонентом терапии. Применение инозитола в рамках прегравидарной подготовки способствует улучшению исходов применения ВРТ: снижаются дозы рФСГ и длительность стимуляции, что может снизить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников; возрастает количество ооцитов и эмбрионов хорошего качества. У женщин, проходящих повторные циклы стимуляции овуляции в протоколах ЭКО, прием инозитола и фолата позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов (за счет снижения гормональной нагрузки при стимуляции и улучшения качества получаемых ооцитов и эмбрионов) без снижения числа клинических беременностей. Проведенные исследования демонстрируют достоверное увеличение частоты наступления беременности в различных протоколах ВРТ на фоне приема инозитола [33].

Второй этап комплексного лечения включает гормонотерапию с использованием альтернативных путей доставки (трансдермальный и вагинальный). При этом, трансдермальный путь обеспечивает стабильный уровень

эстрадиола и минует первый пассаж через печень. Рядом исследований продемонстрировано, что при трансдермальном введении препаратов эстрадиола в сравнении с пероральным путём достигается более выраженный рост эндометрия. Авторами установлено, что трансдермальное введение препаратов эстрадиола оказывает благоприятное воздействие на рецептивность эндометрия. Особую важность с учетом «тонкого» эндометрия представляют результаты исследований, доказывающие, что использование трансдермальных препаратов эстрадиола в период фолликулярной фазы и далее обеспечивало более полноценное формирование пиноподий – маркера окна имплантации и способствовало повышению рецептивности эндометрия к нидации бластоцисты [34].

Следует отметить, что достижение эффективности лечения возможно лишь при комплексном подходе, предусматривающем четкий диагностический алгоритм, патогенетически обоснованную тактику лечения и реабилитации с позиций персонифицированной медицины.

Заключение: Проблема рецидивирующих нарушений имплантации в ЭКО программах является многофакторной. У женщин с нереализованной репродуктивной функцией должны применяться реабилитационные мероприятия после неудачной попытки оплодотворения для профилактики нарушений гомеостаза, адекватное обезболивание при трансвагинальной пункции фолликулов яичников. Помимо гормональной терапии с трансдермальными формами эстрадиола, комплекс реабилитационных мероприятий должен включать иммуномодулирующую терапию, психотерапию и витаминотерапию.

ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ РЕЦЕПТИВТІЛІК БАҒДАРЛАМАЛАРДЫҢ ҚРТ СӘТТІЛІГІНІҢ КЕПІЛІ РЕТІНДЕ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.Ж. Анартаева^{1,3}, А.М. Құрманова^{1,2}, Н.М. Мамедалиева², С.Б. Байқошқарова⁴

¹ Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

² Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

³ Қазақ медициналық институты «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы, Қазақстан Республикасы

⁴ Ecomed clinic group, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аннотация

Өзектілігі: Бүгінгі таңда Қазақстанда экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларының табыстылығы 38% құрайды.

Зерттеу мақсаты: Әйелдердің экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларындағы эндометрий рецептивтілігіне әр түрлі қауіп факторларының әсер ету механизмдерін бағалау.

Материалдар мен әдістер. Бұл шолуды жазу үшін ресейлік және халықаралық іздеу жүйелеріндегі (PubMed, eLibrary) соңғы 25 жыл ішіндегі отандық және шетелдік басылымдарды іздеу жүргізілді.

Нәтижелер. Созылмалы эндометрит - рецептивтіліктің бұзылуының анықталған себебі. Көптеген зерттеулерде экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларының нәтижесіне бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, иммунтүрлендіруші, эстрогендердің трансдермальді нысандарымен гормондық терапияны және дәруменді терапияны пайдалана отырып кешенді емдеудің жағымды әсері дәлелденді.

Қорытынды: ЭКҰ бағдарламаларында имплантациялардың қайталанатын бұзылу проблемасы көп факторлы болып табылады. Репродуктивті функциясы іске асырылмаған әйелдерде ұрықтандырудың сәтсіз әрекетінен кейін гомеостаз бұзылыстарының алдын алу үшін оңалту шаралары, аналық без фолликулдарының трансвагинальды пункциясы кезінде ауырсынуды барабар басу қолданылуы тиіс. Эстрадиолдың трансдермальды нысандары бар гормондық терапиядан басқа, оңалту шараларының кешеніне иммунтүрлендіруші терапия, психотерапия және дүрімдік терапия кіруі керек.

Кіріспе:

Бүгінгі таңда Қазақстанда экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭКҰ) бағдарламаларының табысы 38%-ды құрайды [1]. АҚШ-тағы қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ) қоғамының бір зерттеуінде 42 жасқа толмаған әйелдер үшін ЭКҰ бағдарламаларының табыстарындағы (жыл сайын 0,3% - дан 1,5% - ға дейін) жыл сайынғы прогрестің заңдылығы есептелді. Ғалымдар жыл сайынғы жетістіктердің заңдылығын Мур формуласына көшірді және репродуктологияның тұрақты дамуы кезінде 2053 жылға қарай пациенттерде көшірілген әрбір эмбрионның 100% имплантациясына қол жеткізіледі деген қорытындыға келді [2].

Алайда, ооциттерді экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанатын бұзылыстары және эмбриондарды жатыр қуысына көшіру (ЭКҰ және ЭК), яғни кем дегенде жақсы сапалы бластоцист (Гарднер формуласы бойынша) жатыр қуысына көшірген кезде жүктіліктің 3 немесе одан да көп рет болмауы, [3] кез-келген репродуктологтың тәжірибесіндегі өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

Эндометрияның рецептивтілігін көрсететін нақты маркерлер жоқ, олар ЭКҰ бағдарламаларының тиімділігін болжай алатын еді. Жетілген эндометрия эмбриондарды көшіру кезінде маңызды болып табылады және циклды беру немесе сегментациялау туралы шешім, әдетте, эндометрияның ерекшеліктеріне байланысты қабылданады. Эндометрияның рецептивтілігі және оның тұжырымдама өнімімен барабар «диалогқа» кіру қабілеті жүктіліктің сәтті басталуы мен жүктілік кепілі болып табылады.

Эндометрия құрылымы туралы көптеген мәліметтер жинақталған. Эндометрия - бұл ерекше тін, өйткені қысқа

уақыт ішінде ол жедел қабыну процесіне, десквамацияға және эпителизацияға ұшырайды, содан кейін репликация мен қайта құрылады. Эндометриялық тін тыртықсыз және патологиялық фиброзсыз қалпына келеді, оған ағзаның басқа тіндері қабілетті емес. Имплантация үш сатыда жүзеге асырылады: аппозиция, адгезия (жабысу) және инвазия (ену) [4, 5]. Трофобласт жатыр қабырғасына жабысып, эмбрион қабығымен байланысын сақтайтын цитотрофобластқа және синцитиотрофобласт – жасуша шекаралары жоқ бірнеше ядролары бар цитоплазманың массасы түрінде перифериялық қабат, яғни типтік симпластқа дифференциялай бастайды. Синцитиотрофобласт лизосомасының екінші кезеңінде протеолитикалық, гликолитикалық және басқа ферменттер бөлінеді, олар жатырдың шырышты қабығын «ерітеді». Бластоцист эндометрияның эпителий жасушалары арасында белсенді түрде енгізіліп, ақыр соңында строма ішінде орналасады.

Трофобласт пен жатыр эпителийінің түйіскен жерінде жатырдың шырышты қабығының өзіндік «өзін-өзі жою» жүреді. Цитотрофобласт жасушалары ең жоғары ферментативті белсенділікке ие екендігі анықталды. Имплантация процесі эндометрияның сезімталдық дәрежесі мен бластоцистің имплантацияға қабілеттілігі сәйкес келген жағдайда ғана мүмкін болады. Сезімтал эндометриямен әрекеттесуді бастайтын эмбриондар имплантацияланбайды, бұл «имплантация терезесінің» болуы туралы теорияның дамуына серпін берді. Имплантация терезесі жатырдың эмбрион имплантациясына сезімтал болатын шектеулі кезең ретінде анықталады. Адамдарда имплантация терезесі шектеулі, әдетте етеккір циклінің 20-24-ші күні [6, 7], бірақ бұл процестің нақты ұзақтығы

әлі белгісіз. Сезімтал емес эндометриямен әрекеттесуді бастайтын эмбриондар имплантацияланбайды, бұл «имплантация терезесінің» болуы туралы теорияның дамуына серпін берді. Имплантация терезесі жатырдың эмбрион имплантациясына сезімтал болатын шектеулі кезең ретінде анықталады. Адамдарда имплантация терезесі шектеулі, әдетте етеккір циклінің 20-24-ші күні [6, 7], бірақ бұл процестің нақты ұзақтығы әлі белгісіз. Бұл процестерді реттеуге жыныстық стероидтардың деңгейінің өзгеруіне және олардың эндометриальды тіндерге әсеріне әкелетін иммундық, молекулалық-генетикалық және эпигенетикалық механизмдердің әсерінен күрделі құрылымдық-метаболикалық өзгерістер арқылы қол жеткізіледі [8].

Эндометрияны эмбрионды имплантациялауға дайындау пролиферативті фазада басталады және етеккір циклінің лютеальды фазасында жалғасады. Лютеинизациялық гормонның әсерінен прогестерон шығарылады, прогестерон өз кезегінде бластоцистің «молекулалық ортасына» әсер етеді, эндометрияның секреторлық түрленуіне ықпал етеді, бластоцисті имплантациялау үшін маңызды ақпаратты таратады, бұл эндометрияның имплантацияға дайындығын қамтамасыз етеді және бас тартуға жол бермейді [9].

Бүгінгі күні маңызды проблема эндометрияның рецептивтілігінің бәсеңдеуімен астасқан имплантация механизмдерінің бұзылуы болып табылады [10]. Эндометрияның қалыпты прегравидарлық жағдайын сипаттайтын морфологиялық, гемодинамикалық, ультрақұрылымдық, иммунологиялық және молекулалық-генетикалық параметрлердің айқын ауытқулары оның рецептивтілігінің төмендеуіне себеп болуы мүмкін [11]. Эндометриялық гомеостаздың аталған параметрлерін эндометриялық рецептивтіліктің белгілері ретінде қарастыруға болады, оларды индукцияланған жүктіліктің басталуын болжау үшін де, эндометрияның қасиеттерін жақсартуға бағытталған кез-келген терапияның тиімділігін бақылау үшін де қолдануға болады [12].

Зерттеу мақсаты: Экстракорпоральдық ұрықтандыру бағдарламаларында әйелдерде эндометрияның рецептивтілігіне әртүрлі қауіп факторларының әсер ету механизмдерін бағалау.

Материалдар мен әдістер. Осы шолуды жазу үшін соңғы 25 жыл ішінде ресейлік және халықаралық іздеу жүйелеріндегі (PubMed, eLibrary) отандық және шетелдік жарияланымдарды іздеу жүзеге асырылды.

Нәтижелері:

Соңғы жылдардағы нұсқаулық құжаттарда созылмалы эндометрит рецептивтіліктің бұзылуының жалғыз верификацияланған себебі болып табылады, яғни бедеулікке (18,8%) және жүктіліктің нашарлауына (52,1%) әкеледі.

Созылмалы эндометрит (N71.1. по МКБ-10, 2012) – клиникалық-морфологиялық синдром, онда эндометрияның инфекциялық агентпен тұрақты зақымдануы нәтижесінде жатыр денесінің шырышты қабығының циклдік биотрансформациясы мен рецептивтілігін бұзатын бірнеше қайталама морфофункционалды өзгерістер пайда болады. Созылмалы эндометрит диагностикасының күрделілігі аралас вирустық-бактериялық флораның эндометриясындағы асимптоматикалық тұрақтылықпен

анықталады. Көп жағдайда инфекция жатыр мойны каналында емес, эндометриялық биоптатта кездеседі, қабыну өзгерістері эндометрияның функционалды және базальды қабатында да байқалады. Көптеген жағдайларда жыныстық инфекциялар өсіп келе жатқан жолмен дамиды, ал инфекция көзі вагинальды микрофлора болып табылады. Сонымен қатар, жыныстық жолмен берілетін топқа кіретін ерекше инфекциялардың 70-80%-ы вагинальды микроценоздың бұзылуы аясында диагноз қойылады [13]. Бұл колонизацияға төзімділікті сақтау үшін вагинальды биотоптың қалыпты тепе-теңдігінің маңыздылығын көрсетеді.

Бактериялар, микоплазмалар апоптозды, атрофияны, вирустар – тромбоваскулитті, хламидиозды – фиброзды және фибробластикалық трансформацияны тудырады. Этиологиялық факторға қарамастан, эпителиоциттердің дистрофиялық өзгерістері бар: микоплазмалық инфекциядағы өкпеден вирустық, хламидиальды, бактериялық және аралас инфекциядағы айқын өзгеруге дейін. Созылмалы эндометриттің морфологиялық нұсқалары: атрофиялық (бездердің атрофиясы, строма фиброзы, оның лимфоидты элементтермен инфильтрациясы, кішкентай эндометриялық кисталардың пайда болуы) және гипертрофиялық (строманың ісінуі, спиральды артериялардың зияндылығы, строманың лимфоидты элементтермен инфильтрациясы) [14].

Өз кезегінде созылмалы эндометритте «жұқа эндометрия» синдромы жиі кездеседі [15]. «Жұқа» эндометрия қазіргі репродуктологияда күрделі және толық зерттелмеген құбылыс болып табылады. Әдебиетте «жұқа эндометрия» ұғымын анықтауға да, осы мәселені шешудің жолдарына да жалпыға бірдей қабылданған тәсіл жоқ. «Жұқа» эндометрия гранулярлы эпителийдің баяу өсуімен, жатырішілік қан айналымының жоғарылығымен, эндотелий өсу факторының төмендеуімен және капиллярлық желінің аз дамуымен сипатталады. Радиалды артериялардағы жоғары қанмен қамтамасыз ету эпителийдің дұрыс емес өсуінің қоздырғышы болып табылады және нәтижесінде эндометрийдің эндотелий өсу факторының төмендеуіне әкеледі. Эндотелий өсуінің төмен факторы төмен васкуляризацияның себебі болып табылады, ол кейіннен эндометрияда қанмен қамтамасыз етуді төмендетеді [16]. «Жұқа» эндометрия синдромы эндометрияның сонографиялық сипаттамасын білдіреді, оның қалыңдығы етеккір циклінің фазасына сәйкес келмесе және овуляцияға дейінгі кезеңде кемінде 7 мм-ді құрайды. Бұл жүктіліктің басталуына және имплантацияның нәтижелеріне табиғи түрде де, ҚРТ қолдану арқылы да теріс әсер етеді [17]. Жұқа эндометрияның себептері: қабыну (аутоиммунды қабыну), идиопатиялық (жеке жатыр архитектурасы), ятрогенді (эндометрия архитектурасының травматикалық зақымдануы, синехия) [18]. Жұқпалы агенттердің эндометриясындағы ұзақ асимптоматикалық тұрақтылық тіндердің құрылымында, оның рецептивті аппаратында айқын өзгерістерге алып келеді, иммундық бұзылыстарды, цитокиндердің теңгерімсіздігін, эндометриядағы эстрогендердің белсенділігін тудырады.

Өз кезегінде, иммунологиялық реактивтіліктің төмендеуі, әсіресе әртүрлі қолайсыз эндогендік және экзогендік факторлардың әсерінен, дене жасушаларының

интерферон шығару қабілетін басуға, Т-жүйесінің депрессиясына, Т-супрессорлық белсенділіктің төмендеуіне, NK-жасушаларының салыстырмалы мөлшерінің жоғарылауына, перифериялық қан фагоциттерінің резервтік мүмкіндіктерінің сарқылуына, қабынуға қарсы цитокиндер концентрациясының жоғарылауына әкеледі (ИЛ-6, ФНО- α , ИПФВ-1).

Табиғи киллерлер (NK) - бұл репродуктивті жетістікке әсер ететін эндометриядағы иммунокомпетентті жасушалардың негізгі популяциясы. Секреторлық фазаның ортасына қарай олардың саны 60%-ға дейін және жүктіліктің ерте кезеңінде – 75%-ға дейін артады. Табиғи эндометрия киллерлері 70-80% CD56brightCD16 - жасушаларда және 20-30% CD56dimCD16+ жасушаларда (жоғары аффиндік Fc γ -рецептордың жоғары экспрессиясымен) ұсынылған [19].

CD56brightCD16 эндометриялық типтегі табиғи киллерлер аз цитотоксикалық болып табылады және спиральды артериялардың қалпына келуіне ықпал ететін ангиогендік факторлардың (VEGF) өндірісі нәтижесінде жүктілікті сақтауда маңызды рөл атқарады, трофобластың көші-қоны мен инвазиясын басқаратын өсу факторлары мен цитокиндерді шығарады [20, 21].

Иммунопатологиялық жағдай иммунокомпетентті жасушалардың жалпы санының азаюымен ғана емес, сонымен қатар иммундық жүйе жасушаларының субпопуляциясы арасындағы кооперациялық байланыстардың бұзылуымен де көрінеді.

«Жұқа» эндометрия синдромында T-regs (CD4+CD25+FoxP3) арнайы реттеуші лимфоциттерге ерекше мән беріледі. Бұл субпопуляция иммундық реакцияны бақылайды, цитокиндер мен қабыну медиаторларының шығарылуын тежейді, имплантацияланатын бластоцист пен дамып келе жатқан ұрыққа төзімділікті сақтайды [22].

Ұзақ созылмалы қабыну процесі біртіндеп фагоцитарлық жүйенің сарқылуына әкеледі. Бұл функционалды резервтің төмендеуімен және ИЛ-1 өндірісінің жеткіліксіздігімен көрінеді, бұл моноциттердің, нейтрофилдердің және иммундық реакцияға қатысатын басқа жасушалардың кооперативті өзара әрекеттесуінің бұзылуына әкеледі және иммунокомпетентті жасушалардың функционалды сарқылуының салдары болып табылады [23, 24].

Жатыр қан айналымының қарапайым бұзылуында эндометрияның рецептивтілігі де төмендеуі мүмкін, бұл эмбрион имплантациясының сәтсіздіктеріне әкеледі. Сондықтан әйелдердегі бедеуліктің маңызды себептерінің бірі жатырдың жеткіліксіз перфузиясы болуы мүмкін. Эндометриальді перфузия – ультрадыбыстық диагностика, доплерография және магнитті-резонансты томография көмегімен бағаланатын субэндометриальді және эндометриальді тіндерді қанмен қамтамасыз ету процесі. Ультрадыбыстық зерттеу кезінде эндометрия пролиферация және преовуляция фазасында қалындайды және «үш қабатты» түрге ие болады [23, 32]. Эндометрияның қалыңдығы ультрадыбыстық диагностика арқылы эндометрияның ең шеткі нүктелерімен жатыр денесінің ортаңғы осіне перпендикуляр клиптермен өлшенеді [25]. Бүгінгі таңда бұл жатырдың қан айналымы бұзылыста-

рының ең инвазивті емес болжаушысы.

«Импантация терезесі» кезеңінде эндометрияны гистологиялық зерттеумен бірге гистероскопия немесе пайпель-биопсия эндометриялық эпителий жасушаларының морфологиясындағы маңызды ультрақұрылымдық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді [26].

Эндометрияның рецептивтілігінің төмендеуі «гипоталамус-гипофиз-аналық без-эндометрия» жүйесінің барлық деңгейлеріндегі гормондарды реттеудің дисфункциясымен байланысты. Пролиферативті және секреторлық фазалар кезінде эндометрия гипоплазиясы бар пациенттерде стромальды жасушаларда эстроген рецепторларының (PЭ) экспрессиясының төмендеуін көрсететін зерттеулер бар, ал безді эпителий жасушаларында мұндай төмендеу тек пролиферативті фазада болады [8, 27].

Жоғарыда аталған барлық қауіп факторларын ескере отырып, ЭКҰ және эмбрионды/дарды көшіру бағдарламасының алдында имплантацияның қайталанатын бұзылулары бар әйелдерді имплантациялау алдындағы даярлау кешенді этиопатогенетикалық емдеуді қолдануды қамтуы тиіс. Имплантацияның бұзылу генезінде инфекцияның (созылмалы эндометриттің) жетекші ролін ескере отырып, имплантация алдындағы дайындықтың бірінші кезеңінде эндометриядан микробтық агентті (патогенді вирустар, бактериялар, саңырауқұлақтар) эрадикациялау және иммуномодуляциялық ем жүргізу қажет.

Бүгінгі таңда микроағзалардың иммундық қорғаныс факторларына (фагоцитарлық белсенділікті, иммунокомпетентті жасушалардың цитотоксикалық белсенділігін басу) және бактерияға қарсы препараттарға төзімділігі қарқынды өсіп келе жатқаны белгілі. Мұның себептері бактериялық биоүлдірлер деп аталады [28]. Денедегі бактериялардың 90% - дан астамы еркін емес, бірақ субстратқа бекітілген биоүлдірлер түрінде болатыны белгілі. Осыны ескере отырып, қазіргі кезеңде негізгі бактерияға қарсы терапияның негізі биоүлдірлерге ену қабілеті жоғары кең спектрлі антибиотиктер болуы керек.

Мұның себептері бактериялық биоүлдірлер деп аталады [28]. Денедегі бактериялардың 90%-дан астамы еркін емес, бірақ субстратқа бекітілген биоүлдірлер түрінде болатыны белгілі. Осыны ескере отырып, қазіргі кезеңде негізгі бактерияға қарсы терапияның негізі биоүлдірлерге ену қабілеті жоғары кең спектрлі антибиотиктер болуы керек. Мұндай препараттарға соңғы буын макролидтерінің нитроимидазолдармен (джозамицин+метронидазол), II буын фторхинолондарымен қорғалған пенициллиндер (клавулан қышқылымен амоксициллин + офлоксацин), сондай-ақ моксифлоксацин қабыну-инфекциялық ауруларды емдеу жөніндегі Еуропалық Нұсқаулықтың ұсынымдарына сәйкес жатқызылған [29].

Иммуномодуляциялық терапия ретінде кешенді терапияда суперлимф, рекомбинантты интерлейкин-2 сияқты цитокин препараттарын, сондай-ақ антиоксиданттар, дәрумендер, микроэлементтер сияқты биологиялық белсенді компоненттердің тендестірілген кешені бар адаптогендерді қолдану патогенетикалық тұрғыдан негізделген [30].

Созылмалы эндометритте эндометрияның морфофункционалды әлеуетін қалпына келтіру әрекеті қайталама зақымданулардың салдарын жоюға бағытталған дәрумендерді қолдануды қамтиды: метаболикалық бұ-

зылуларды түзету, ацидоз салдары, тіндік метаболизмді күшейту, жасушалардағы энергия процестерін белсендіру, тіндік гипоксияның салдарын жою, соның ішінде анаэробты гликолизді тежеу, гемодинамиканы және эндометрияның рецепторлық аппаратының белсенділігін қалпына келтіру.

Қазіргі уақытта эндометрия тінінде осы процестерді жақсарту үшін D дәрумені қолданылады, ЭЖҰ бағдарламаларында D дәрумені жеткілікті деңгейі бар әйелдерде жүктілік 1,5 есе жиі кездеседі [31]. D дәрумені эмбрион мен эндометрияның өзара әрекеттесуіне қатысады, әр түрлі молекулалық және цитокиндік механизмдер арқылы эмбрион имплантациясын жақсартады. D витаминін ультра Д3 25 мкг (1000 ХБ) түрінде ЭЖҰ бағдарламаларында қолдану метаболизмдік бұзылуларды түзетуге, эндометрия сапасын жақсартуға, етеккір циклын қалпына келтіруге, бедеулік және ұрықтанған әйелдерде (аналық жасушалар донорлары) құнарлылықты арттыруға ықпал етеді [32].

Кешенді терапияға фертифолин құрамында кальций L -метилфолаты (метафолин) бар мио-инозитолды қосу терапияның маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Прегравидарлық дайындық шеңберінде инозитолды қолдану ҚРТ қолдану нәтижелерін жақсартуға ықпал етеді: рФСГ дозалары және ынталандыру ұзақтығы төмендейді, бұл аналық бездердің гиперстимуляция синдромының даму қаупін төмендетуі мүмкін; сапасы жақсы ооциттер мен эмбриондар саны артады. ЭЖҰ хаттамаларында овуляцияны ынталандыру циклын қайталайтын әйелдерде инозит пен фолатты қабылдау клиникалық жүктілік санын төмендетпей, пайдаланылған жетілген ооциттердің санын азайтуға мүмкіндік береді (ынталандыру кезінде гормоналды жүктемені азайту және алынған ооциттер мен эмбриондардың сапасын жақсарту арқылы). Жүргізілген зерттеулер инозитолды қабылдау аясында түрлі ҚРТ хаттамаларында жүктіліктің басталу жиілігінің

сенімді артуын көрсетеді [33].

Кешенді емдеудің екінші кезеңі жеткізудің балама жолдарын (трансдермальды және вагинальды) қолдана отырып гормондық терапияны қамтиды. Сонымен қатар, трансдермальды жол эстрадиолдың тұрақты деңгейін қамтамасыз етеді және бауыр арқылы алғашқы өткелден өтеді. Бірқатар зерттеулер эстрадиол препараттарын ауыз арқылы қабылдау жолымен салыстырғанда трансдермальды енгізу кезінде эндометрияның айқын өсуіне қол жеткізілетінін көрсетті. Авторлар эстрадиол препараттарын трансдермальды енгізу эндометрияның рецептивтілігіне пайдалы әсер ететіндігін анықтады. «Жұқа» эндометрияны ескере отырып, фолликулярлық фаза кезеңінде эстрадиолдың трансдермальды препараттарын қолдану имплантация терезесінің пиноподий маркерінің неғұрлым толық қалыптасуын қамтамасыз ететіндігін және бластоцистің нидацияға эндометрияның рецептивтілігін арттыруға ықпал ететіндігін дәлелдейтін зерттеу нәтижелері ерекше маңызды [34].

Емдеудің тиімділігіне нақты диагностикалық алгоритмді, дербестендірілген медицина тұрғысынан емдеу мен оңалтудың патогенетикалық негізделген тактикасын көздейтін кешенді тәсілмен ғана қол жеткізуге болатындығын атап өткен жөн.

Қорытынды: ЭЖҰ бағдарламаларында имплантацияның қайталанатын бұзылу проблемасы көп факторлы болып табылады. Іске асырылмаған репродуктивті функциясы бар әйелдерде гомеостаз бұзылыстарының алдын алу үшін ұрықтандырудың сәтсіз әрекетінен кейін оңалту шаралары, аналық без фолликулаларының трансвагинальды пункциясы кезінде тиісті анестезия қолданылуы керек. Эстрадиолдың трансдермальды формалары бар гормондық терапиядан басқа, оңалту шараларының кешеніне иммуномодуляциялық терапия, психотерапия және витаминдік терапия кіруі керек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР

1. European Society of Human Reproduction and Embryology. Strasburg, 22nd -23th February 2018. www.ESHRE.eu;
2. Jacques C., Alikani M., Bisignano A. *Reprod. Biomed. Online*, 2012; 25(6): 549-550. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.004>;
3. Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F., Baird D.D., Schlatterer J.P., Canfield R.E., Armstrong E.G., Nisula B.C. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319(4): 189-194. <https://doi.org/10.1056/NEJM198807283190401>;
4. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014; 72(3): 262-269. <https://doi.org/10.1111/aji.12259>;
5. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. В. Е. Радзинского. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 728 с. [Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam : uchebnoe posobie / pod red. V. E. Radzinskogo. - 5-e izd., pererab. i dop. - M. : GE'OTAR-Media, 2015. - 728 s.];
6. Yamada H., Morikawa M., Kato E.H., Shimada S., Kobashi G., Minakami H.P. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2003; 50: 351-354;
7. Kaur R., Gupta K. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, 2016; 6(2): 79-83. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179024>;
8. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N., Campbell B., Brosens J., Quenby S., Raine-Fenning N. *Hum. Reprod.*, 2014; 29: 65-75;
9. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. *J. Reprod. Infertil.*, 2014; 15(4): 173-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473625>;
10. Yamamoto T., Tekahashi Y., Kase N., Mori H. *AJRI*, 1998; 40: 274.
11. Fukui A., Fujii S., Yamaguchi E., Kimura H., Sato S., Saito Y. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999; 41: 413-422.
12. Quenby S., Bates M., Doig T. et al. *Hum. Reprod.*, 1999; 9: 2386-2391.
13. Лобзин Ю.В. *Ж. инфектологии*, 2013; 5(3): 15 [Lobzin Yu.V. *Zh. infektologii*, 2013; 5(3): 15];
14. Серов В.Н. Лечение невынашивания беременности – актуальная проблема. Материалы симпозиума «Мать и Дитя». – М., 2005. [Serov V.N. *Lechenie nevynashivaniya beremennosti – aktualnaya problema. Materialyi simpoziuma «Mat i Ditya»*. – M., 2005];
15. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. *Status Praesens*, 2014; 12: 74-82 [Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. *Status Praesens*, 2014; 12: 74-82];
16. Du J., Lu H., Yu X., Lü Z., Mi L., Zhang X. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(3): e18848. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018848>;
17. Бугрова О.Г., Кира Е.Ф. Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Материалы научного форума. – М., 1999. – С. 258-259 [Bugrova O.G., Kira E.F. *Novye texnologii v akusherstve i ginekologii: Materialy nauchnogo foruma*. – M., 1999. – S. 258-259];
18. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. *Pathology*, 2013; 45(4): 393-401. <https://doi.org/10.1097/pat.0b013e328361429b>;
19. Lessey B.A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002; 955: 265-80;
20. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69: 509-517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>;
21. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D., Cicinelli E., Meldrum D. *Fertil Steril.*, 2016; 105(4):844-54. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.023>;
22. Nahas R., Saliba W., Elias A., Elias M. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2018; 24(1): 122-128. Published online 2016 Oct 30. <https://dx.doi.org/10.1177%2F1076029616675967>;
23. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю. *Аллергология и иммунология*, 2015; 16 (2): 210-211 [Dolgushin I.I., Savochkina A.Yu. *Allergologiya i immunologiya*, 2015; 16(2): 210-211];
24. Geiselhard A., Dietl J., Marzusch K. et al. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1995; 33: 315-322;
25. Killick S.R. *Reproductive BioMedicine Online*, 2007; 15(1): 63-67. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60693-1](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60693-1);
26. Zhang Y., Zhao A., Wang X., Shi G., Jin H., Lin Q. *Fertil Steril.*, 2008; 90: 1931-1937;
27. Юрьев С.Ю., Попова И.С., Мустафина Л.Р., Законова И.А., Сазонов А.Е., Полетаев А.Б. *Клин. Лаб. Диагн.*, 2015; 60 (10): 39-45 [Yuriev S.Y., Popova I.S., Mustafina L.R., Zakonova I.A., Sazonov A.E., Poletaev A.B. *Klin. Lab. Diagn.*, 2015; 60(10): 39-45.];
28. Мамедалиева Н.М. *Акушерство, гинекология и перинатология*, 2018; 1-2: 190 [Mamedalieva N.M. *Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya*, 2018; 1-2: 190];
29. Кира Е.Ф. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2000: 1-40 [Kira E.F. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney*, 2000: 1-40];
30. Walker C.K., Workowski K.A., Washington A.E. et al. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28(1): 29-36;
31. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 166(5): 765-778. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984>;
32. Garbedian K., Boggild M., Moody J., Liu K.E. *CMAJ Open*. 2013; 1(2): E77-E82. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120032>;
33. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019; 35(3): 198-206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>;
34. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и мико-плазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. – М., 2003. – С. 332-358 [Kozlova V.I., Puxner A.F. *Virusnye, xlamidijnye i miko-plazmennye zabolevaniya genitalij. Rukovodstvo dlya vrachej*. – M., 2003. – S. 332-358].

ENDOMETRIAL RECEPTIVITY AS THE KEY TO THE SUCCESS OF ART PROGRAMS: A LITERATURE REVIEW

G.Zh. Anartaeva^{1,3}, A.M. Kurmanova^{1,2}, N.M. Mamedalieva², S.B. Baikoshkarova⁴

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

²Scientific Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kazakhstan

³Kazakh Medical Institute «Higher School of Public Health,» Kazakhstan

⁴Ecomed clinic group, Kazakhstan

Abstract

Relevance: To date, the success of in vitro fertilization (IVF) programs in Kazakhstan is 38%.

The purpose of the study was to evaluate the mechanisms of influence of various risk factors on endometrial receptivity in women in IVF programs.

Materials and Methods: This review was based on a search conducted for domestic and foreign publications available in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary) for the past 25 years.

Results: Chronic endometritis is a verified cause of impaired receptivity. Many studies have proven the beneficial effect of complex empirical treatment using antibacterial, anti-inflammatory, hormonal therapy with transdermal forms of estrogens and vitamin therapy on the outcome of IVF.

Conclusion: The problem of recurrent implantation disorders in IVF programs is multifactorial. Women with unrealized reproductive function require rehabilitation after an unsuccessful fertilization attempt to prevent disorders of homeostasis and ensure adequate pain relief during transvaginal puncture of ovarian follicles. In addition to hormone therapy with transdermal forms of estradiol, complex rehabilitation measures shall include immunomodulatory therapy, psychotherapy, and vitamin therapy.

Keywords: *endometrial receptivity, risk factors.*

Автор для корреспонденции:

Анартаева Гайни Жанбулатовна

+7 777 019 19 05, ecomед_gaini@mail.ru.