

Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе

М.Р.Оразов¹, Л.М.Михалева², П.А.Семенов¹,
Р.Е.Орехов¹, Е.В.Лагутина¹
¹РУДН Москва

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт
морфологии человека, Москва

Следует констатировать факт, что хронический эндометрит верифицируется у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе, ассоциированными неудачами имплантации и плацентации, привычными потерями беременности и бесплодием. Хронический эндометрит дефинируется как локальное воспаление эндометрия с повышенной плотностью и отеком стромальных клеток, диссоциацией созревания эпителиоцитов и фибробластов, а также наличием стромального плазматического инфильтрата. Несмотря на известный факт, что полость матки больше не считается свободной от присутствия каких-либо бактерий, ответственными за возникновение аномального воспаления в ней считают взаимодействие инфекта и дефектного эндометриального иммунитета. Особое внимание исследователей по всему миру уделяется ассоциации хронического эндометрита с инфертильностью. Нарушения иммунного ответа в эндометрии, включая неадекватный синтез провоспалительных цитокинов, процессов пролиферации и дифференцировки, считаются основными причинами, обуславливающими развитие бесплодия у женщин, имеющих хроническое персистирующее воспаление эндометрия. До сих пор контрверсионной является тактика ведения пациенток, страдающих хроническим эндометритом и инфертильностью. Отсутствует систематизированный взгляд на терапию данного состояния. Вопреки множеству накопленных результатов, все еще недостаточно серьезных качественных клинико-морфологических исследований с сильной доказательной базой для внесения ясности в этиологию, патогенез, диагностику и лечение сниженной фертильной способности пациенток с хроническим эндометритом.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, неудачи имплантации.

M.R.Orazov¹, L.M.Mihaleva², P.A.Semenov¹,
R.E.Orekhov¹, E.V.Lagutina¹
¹RUDN University, Moscow
²Research Institute of Human Morphology,
Moscow

Chronic endometritis is verified in women with a history of reproductive failures, associated failures of implantation and placentation, recurring loss of pregnancy, and infertility. It is defined as a local inflammation of the endometrium with increased density and edema of stromal cells, maturation dissociation of epithelial cells and fibroblasts, and the presence of stromal plasma cell infiltrate. Despite the fact that the uterine cavity is no longer considered free from the presence of any bacteria, the interaction of the infectious and defective endometrial immunity is considered as a factor causing the inflammation in the cavity. Researchers all around the world pay special attention to the association of chronic endometritis with infertility. Impaired immune response in the endometrium, including inadequate synthesis of inflammatory cytokines, as well as proliferation and differentiation processes, are considered the main reasons for the development of infertility in women with chronic inflammation of the endometrium. Until now, the tactics of managing patients suffering from chronic endometritis and infertility have been controversial. There is no systematic approach to the treatment of this condition. Despite the multitude of accumulated results, there are still not enough serious qualitative clinical and morphological studies with a strong evidence base that can be used to clarify the etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of reduced fertility in patients with chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, infertility, implantation failure.

Введение

Справедливости ради нужно отметить то, что воспаление как универсальный феномен лежит в основе многих как физиологических, так и патологических процессов и является биологической защитной реакцией на нарушение гомеостаза тканей, вызванного любым отягощающим фактором, в том числе, микробной и вирусной инфекцией. Оно включает в себя фагоцитарную способность макрофагов и нейтрофилов, проявляющуюся во время бактериальной инфекции; распознавание, активацию и цитотоксическую активность Т и В-лимфоцитов при вирусной инфекции; и критическую роль этих иммунных клеток в уничтожении микробов.

Однако концепция воспаления широко признана как аномальный иммунный ответ независимо от наличия патогенной инфекции. Аберрантное, чрезмерное или аномальное воспаление наблюдается при многих заболеваниях. Однако воспаление в отсутствие инфекции известно как «стерильное» и считается, что в его развитии главную роль играют и иммунные клетки (врожденные и приобретенные), и их взаимодействия между собой [1]. В репродуктивной способности женщин нормально функционирующий эндометрий в условиях физиологического воспаления является незаменимым элементом для успешного наступления и развития беременности [2]. В то время как неадекватный, аномальный воспалительный процесс ответственен за множество осложнений, таких как неудачи имплантации и повторные потери беременности. Микробная и вирус-

The Effectiveness of Chronic Endometritis Treatment in Women with a History of Implantation Failures

ная инфекция – важный фактор в развитии осложнений, однако не всегда при этих осложнениях представляется возможным обнаружить явные патогены. Это показывает, что развитие воспалительного процесса в матке может быть вызвано как микробными, так и немикробными причинами [1].

Согласно современным представлениям (2020 г.) хронический эндометрит (ХЭ) дефинируется как состояние локализованного воспаления эндометрия с отеком, повышенной плотностью стромальных клеток, диссоциацией созревания между эпителиоцитами и фибробластами стромы, а также наличием плазматического клеточного инфильтрата в строму. При ХЭ количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону зачастую не изменяется, но подавлен апоптоз и наблюдается очаговая пролиферация эндометрия [3].

Распространенность

Общая частота встречаемости ХЭ в изученной популяции женщин составляет 24,4% [4]. По данным литературы, распространенность данного заболевания варьирует в широких пределах: от 8 до 72% у женщин в репродуктивном периоде жизни, а у пациенток, страдающих от infertility, – 55,7% [5].

В мире активно изучается зависимость между ХЭ, бесплодием и невынашиванием [6]. В литературе встречаются данные о повышении частоты выявляемости хронического воспалительного процесса в эндометрии у пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) – 30% и повторными потерями беременностей (ППБ) – 13% [7]. Встречаемость ХЭ, по мнению других исследователей, колеблется в пределах 2,8–56,8% у infertильных пациенток [8], 14–67,5% – у пациенток, имеющих ПНИ [9], и 9,3–67,6% – у женщин, страдающих ППБ [5]. Описываемая выше высокая распространенность хронического воспаления эндометрия у женщин, страдающих от бесплодия, указывает на то, что данное состояние необходимо учитывать в стратегиях преодоления женской infertility. В одном из своих исследований группа авторов показала, что у женщин, имеющих ПНИ, и у которых диагноз ХЭ был гистологически верифицирован, частота имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) была меньше, чем у женщин с ПНИ без хронически воспаленного эндометрия (11,5 и 32,7%, соответственно) [5]. Данные о реальной распространенности заболевания неизвестны и могут значительно различаться, по данным разных авторов [4]. Согласно современным представлениям, воздействие ХЭ на infertility все еще не до конца изучено. Несмотря на это, терапия хронически воспаленного эндометрия способна оказывать позитивное влияние на женскую фертильность [10].

Факторы риска

Не вызывает сомнений связь ХЭ с рядом факторов, предрасполагающих к его развитию, например, многоплодной беременностью в анамнезе и/или повторными родами, аномальными маточными кровотечениями, бактериальным вагинозом и эндометриозом [2]. Общеизвестным является то, что введение внутриматочной системы (ВМС) даже на короткий промежуток времени приводит к воспалительному процессу в эндометрии, который персистирует после элиминации ВМС [5]. Изучение параметров эутопического эндометрия при эндометриозе продемонстрировало существование ассоциации между эндометриозом и ХЭ [11, 12].

Этиология

ХЭ может быть обусловлен наличием инородных тел или структурной патологией полости эндометрия, например, наличием ВМС, подслизистых миом, полипов, задержанных продуктов зачатия, неполного аборта или инфекционных агентов (бактерий и вирусов) [13]. Гипотеза о «стерильной матке» была поставлена под сомнение недавними исследованиями с использованием секвенирования следующего поколения, с помощью которого был обнаружен уникальный микробный состав матки [14]. Врачи по всему миру почти целый век считали, что полость матки стерильна [15]. Доказано, что бактерии можно выделить даже из эндометрия здоровых бессимптомных пациенток [16]. Открытым остается вопрос о пути заселения полости матки микроорганизмами. В ходе исследований было выяснено, что у женщин с доказанным наличием патогенных бактерий из влагалища и эндометрия высевались одни и те же виды лишь в 32,6% случаев. Таким образом, выделенные из влагалища бактериальные культуры не способны прогнозировать микробиом в полости матки у женщин с хроническим воспалением эндометрия [5]. Доказательства существования определенной микробиоты в матке здоровых женщин накапливаются, но подтверждение существования живых микроорганизмов в матке является спорным, и до настоящего времени нет единого мнения относительно состава микробного ядра матки [14]. Таким образом, наличие бактерий и вирусов в маточной полости – общепризнанный факт, и многие исследователи считают, что непосредственно они в основном вызывают ХЭ, а частая положительная динамика в ответ на терапию антибиотиками является косвенным доказательством этого мнения [17].

В одних публикациях доказывается о преобладании видов *Lactobacillus*, сходных с таковыми во влагалище; в то время как другие исследования после хирургических процедур (минимизировано бактериальное загрязнение влагалища) показывают, что *Lactobacillus* встречается редко и доминируют *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [14]. В полости матки женщин, страдающих ХЭ, главным образом выявляют обычные бактерии, такие как *Streptococcus* spp. (27%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium*, *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. (11%) и другие инфекционные агенты, передаваемые половым путем, такие как *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [18]. Специфические формы эндометрита, такие как туберкулезный, саркоидозный встречаются редко. Цитомегаловирусный эндометрит связан с иммуносупрессией [19, 20]. Главной причиной считается неадекватный иммунный ответ на персистенцию бактериально-вирусной инфекции и как результат развитие хронического воспаления с последующим развитием вторичного иммунодефицита, и последствия всего этого – фиброз, «тонкий эндометрий» и пр. [21]. Инфект предполагается главным фактором infertility, поскольку приводит к «недостаточности» имплантации из-за модулирования иммунного ответа на эндометриальном уровне, изменений гормонального фона и высвобождения антифосфолипидных антител [18].

Патогенез

ХЭ коррелирует с неблагоприятными репродуктивными исходами, в их числе неудачи имплантации и повторные потери беременностей. Существует множество теорий, описывающих возможные патогенетические звенья: секреция провоспалительных

цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), нарушение баланса в популяциях иммунокомпетентных клеток эндометрия, отрицательное воздействие на процесс децидуализации внутреннего слоя матки [22]. Сущность процесса заключается в том, что В-лимфоциты и плазматические клетки накапливаются в строме функционального слоя, просвете желез, и в железистом эпителии внутренней оболочки матки, и их аномальное функционирование вызывает синтез множества иммуно-глобулинов, накапливающихся в эндометрии и оказывающих негативное влияние на имплантацию эмбриона. [18, 23]. Ассоциация ХЭ инфертильности, ПНИ и ПББ не так давно стала предметом активного изучения [22]. У женщин с ПНИ отмечается аномальное метилирование промоторов НОХА10 и НОХА11. Регулируемая экспрессия НОХА10 и НОХА11 необходима для нормальной рецептивности эндометрия; гиперметилирование промотора и снижение экспрессии генов с НОХА10 и НОХА11 приводят к снижению частоты имплантации, связанной с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, лейомиомой, полипами эндометрия и ХЭ [24]. Гиперметилирование гена НОХА11 наблюдалось в 64%, а гена НОХА10 – в 84% биоптатов. При этом уровень промоторного метилирования гена НОХА10 коррелировал с длительностью периода бесплодия [25].

Клиника

Концепция ХЭ создавалась десятилетиями, и изначально считалось, что он имеет несколько значимых клинических симптомов. Тем не менее, недавние исследования показали, что ХЭ способствует неудаче имплантации и прерыванию беременности [1]. Наиболее важным диагностическим признаком ХЭ является инфильтрация CD138 (синдиан-1)-положительными плазматическими клетками эндометрия женщины [26]. Гистероскопическая картина демонстрирует наличие отека и утолщения стромы, микрополипов, а также очаговую или диффузную гиперемию у пациенток с данным заболеванием [27].

Лечение

Использование пероральных антибактериальных средств у женщин с ХЭ на современном этапе является золотым стандартом лечения. С этой целью применяют антимикробные препараты широкого спектра, например, доксицилин, амоксициллин клавуланат, миноциклин, офлоксацин, метронидазол, джозамицин и ципрофлоксацин [28].

В мире не существует единого мнения на счет эффективности приема антибиотиков для терапии ХЭ. С одной стороны, имеются исследования, которые сообщают о том, что монотерапия доксициклином позволила достигнуть показателя излеченности в 92,3% женщин, страдающих ХЭ и ПНИ, а дальнейшее использование комбинации офлоксацина и метронидазола у оставшихся женщин привело к показателю выздоровления 99,1% в целом [29]. Было доказано, что длительные курсы (15–21 день) более эффективны, вне зависимости от выбора антимикробных препаратов [30].

С другой стороны, есть сообщения о вкладе лечения хронического воспаления эндометрия в благоприятный исход программ экстракорпорального оплодотворения ЭКО у пациенток с ПНИ. Авторы считают, что пациентки, которые получали антимикробные препараты, не показали каких-либо преимуществ относительно групп контроля, которым данная терапия не проводилась.

В конце концов, современные данные говорят о том, что использование оральных антибактериальных средств представляется перспективным лечебным методом для инфертильных пациенток, страдающих ПНИ в сочетании с ХЭ [31]. Несмотря на это, неудовлетворительные результаты и многочисленные сообщения о непоследовательности лечения ХЭ указывают на то, что эффективность перорального введения антибиотика не определена в достаточной степени, а также на данный момент мировое сообщество не выявило существенной взаимосвязи между лечением антибактериальными средствами и позитивными результатами программ ЭКО [32].

Особым успехом пользуются фито- и комплексная физиотерапия, которые демонстрируют высокую эффективность. Прегравидарная подготовка у пациенток с ХЭ указанными методами приводит к реабилитации поврежденного эндометрия, что подтверждено нормализацией М-эхо в 79,4 и 84% случаев, соответственно. Использование ортилии однобокой позволяет восстановить рецептивность эндометрия, снижая его аутоиммунную напряженность. Физиотерапия (пелоидо- и лазеротерапия) уменьшает выраженность фиброзных изменений эндометрия [33].

Физиотерапевтический метод, основанный на использовании низкочастотного ультразвука, способствует регенерации, а также проявляет противовоспалительное действие, реализуемое вследствие механического некролиза, снижения микробной контаминации, усиления синтеза противовоспалительных цитокинов, рассасывания инфильтратов, активации макрофагальной реакции, повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, местного гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты, а также бактерицидного действия. Эффекты ультразвука обусловлены двумя его свойствами: тканевой селективностью – способностью разрушать рыхлые (мертвые) ткани и отражаться от упругих (живых) тканей и акустической кавитацией, т.е. быстрым образованием и схлопыванием микроскопических пузырьков в жидкости, через которую распространяются ультразвуковые волны [34].

Отсутствие консенсуса о позитивном влиянии оральной доставки антимикробных препаратов на исходы программ ЭКО подталкивает к разработке новых альтернативных способов терапии. Существует возможность внутриматочной инфузии антибиотиков, что имело свои успехи у пациенток, перенесших многочисленные предшествующие неудачные попытки ЭКО на фоне ХЭ. Внутриматочный способ дотации препарата может быть более предпочтительным из-за создания более высокой локальной концентрации средства, минимального системного действия, более низких затрат [35].

В литературе описывается использование мезенхимальных стволовых клеток эндометрия (энМСК) у пациенток, имеющих тонкий эндометрий, с отсутствием или сниженной чувствительностью к эстрогенам и ПНИ. В этих работах отмечалось, что в субпопуляции, которая страдала ХЭ, энМСК нормализовали нарушения в популяции лейкоцитов у половины исследуемых женщин. Как итог этой нормализации данные пациентки получили беременности, окончившиеся рождением живых детей. Среди оставшихся женщин в 75% случаев произошла повторная потеря беременности [36].

Опубликованы отдельные работы, описывающие перспективность использования богатой тромбоцитами плазмы (БТП) для лечения различных заболеваний, в том числе ПНИ на фоне ХЭ. БТП получают после центрифугирования и последующего уда-

ления периферической крови для достижения высокой концентрации тромбоцитов, богатых гормонами, цитокинами, хемоаттрактантами стволовых клеток и т.д. Успешность применения БТП была описана в наглядном клиническом случае. 35-летняя женщина с верифицированным диагнозом ХЭ перенесла несколько циклов антибиотикотерапии, каждый из которых не имел успеха и заканчивался внеочередными потерями беременностей после подсадки эмбрионов. Было принято решение об аутологичном внутриматочном введении БТП и дальнейшим переносом эмбриона. В результате пациентка забеременела и родила живых детей, а гистологическое исследование доказало успешность излечения ХЭ [28].

Одним из перспективных направлений в лечении хронического персистирующего воспаления эндометрия является иммуномодулирующая терапия. Механизм молекулярного действия препаратов этой группы состоит в повышении уровней ионов кальция внутри клеток, в модуляции метаболизма кислорода в фагоцитах с дальнейшей активацией этих клеток, регуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [37]. Альтернативным способом лечения вирусного и бактериально-вирусного генеза ХЭ является использование локальной цитокинотерапии с мощными иммуномодулирующими возможностями [38].

В настоящее время проводится оценка возможностей расширения спектра средств для комплексного лечения хронического эндометрита за счет включения локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф® – в рамках наблюдательного исследования. Предполагаем, что локальная цитокинотерапия может стать перспективным направлением в поиске способов преодоления репродуктивных неудач у женщин с хроническим эндометритом.

Суперлимф® – комплекс натуральных противомикробных пептидов и цитокинов – универсальных стимуляторов иммунной системы. Иммуномодулятор имеет противовирусную и противомикробную активность: стимулирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Суперлимф® имеет антиоксидантную активность, уменьшает развитие воспалительного процесса, активирует восстановление и эпителизацию ран.

Эффективность препарата оценивалась в ряде исследований. Например, в работе Г.Б.Дикке и др. [39] оценивалась локальная цитокинотерапия с помощью препарата Суперлимф® на 30 женщинах с верифицированным диагнозом ХЭ. Контрольную группу составили 25 пациенток без хронического воспаления в эндометрии. В результате использования препарата Суперлимф® в опытной группе концентрации ФНО- α уменьшились в 2,4 раза, ИЛ-6 – в 2,9, ИЛ-8 – в 1,2, ИФН- γ – в 1,8 раза по сравнению с цифрами, зарегистрированными до начала терапии. Применение данного препарата достоверно уменьшило проявления процесса локального воспаления в эндометрии и его аутоиммунного компонента.

В рамках другого рандомизированного клинического исследования [37] была наглядно продемонстрирована эффективность суппозиторий. Работа включила в себя 48 женщин с острым (n=27) и хроническим (n=21) эндометритом. В группу контроля вошли 45 пациенток с эндометритом, получавших традиционное лечение. После лечения в контроль-

ной и опытной группах наблюдалась положительная динамика, наиболее выраженная у женщин, получавших суперлимф: нормализация концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов в секрете эндометрия, числа CD95+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Локальная цитокинотерапия отличается более быстрым и стойким нивелированием ХЭ, что позволяет сократить время излечения пациенток. Итак, Суперлимф® можно рекомендовать для лечения эндометритов [37].

В относительно недавно проведенном исследовании сравнивали 43 женщины с хроническим эндометритом с 15 здоровыми женщинами без него в качестве контрольной группы с целью оценки микробного пейзажа. Оказалось, что в 55,8% образцов эндометрия был верифицирован вирус Эпштейна–Барра. В результате лечения препаратом Суперлимф® достоверно увеличились: число пиноподий, концентрация Т-хелперов, HLA-DRII, экспрессия TLR4, ФНО- α , HBD1, HNP1-3; а уменьшилась распространенность вируса Эпштейна–Барра, количество CD138 и CD20, экспрессия гена TLR2. Более того, было отмечено увеличение количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия. В заключении авторы отметили, что после локальной цитокинотерапии у 62,8% женщин диагноз ХЭ был снят, а у оставшихся пациенток он перешел в неактивную стадию, а также спонтанная беременность наступила у 44,2% пациенток в течение 4 мес. [40].

Таким образом, Суперлимф® является одним из новых эффективных альтернативных способов терапии персистирующего воспаления в эндометрии. Назначение данного иммуномодулятора является перспективным в комплексном подходе к лечению ХЭ.

Заключение

ХЭ представляет собой состояние непрерывного и субклинического локализованного воспалительного процесса внутреннего слоя матки с отеком, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток в стромальную область эндометрия, ее повышенной плотностью, диссоциацией развития эпителиоцитов и фибробластов [5].

В подавляющем количестве случаев хроническое воспаление эндометрия не манифестирует заметными клиническими симптомами. Отсутствие специфических признаков, обязательная биопсия эндометрия с целью подтверждения диагноза и неимение унифицированных критериев для постановки диагноза ХЭ сильно затрудняют оценку реальной встречаемости данного заболевания. Считается, что причина развития ХЭ в основном микроорганизмы, но конкретные механизмы развития заболевания до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения. Гипотеза о полном отсутствии микроорганизмов полости матки была опровергнута, однако уникальный состав микробиоты матки все еще не открыт.

Связь ХЭ с неблагоприятными репродуктивными исходами, в том числе ПНИ и ППБ, не вызывает сомнений, хоть и заслужила пристальное внимание по всему миру относительно недавно, однако патогенетические звенья реализации данных осложнений еще предстоит выяснить окончательно. К настоящему моменту предполагают, что в развитии воспалительного процесса играют важную роль дисбаланс в популяции иммунокомпетентных клеток эндометрия, синтез провоспалительных цитокинов, отрицательное воздействие на децидуализацию эндометрия.

Хотя терапия ХЭ антимикробными препаратами повышает частоту имплантаций и понижает частоту выкидышей, по данным исследований ряда авторов, в настоящее время хорошо спланированных проспективных исследований, которые бы достоверно подтвердили эти выводы, недостаточно. Сложность в диагностике и высокая значимость данного состояния способствуют активному развитию новых эффективных альтернативных методов терапии хронического воспаления эндометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Immunol Med.* 2020; 1–18. doi:10.1080/25785826.2020.1809951.
- Volodarsky-Perel A., Badeghiesh A., Shrem G., Steiner N., Tulandi T. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 22. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
- Puente E., Alonso L., Lagañ A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020; 13 (4): 250–256. doi:10.22074/ijfs.2020.5779.
- Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36: 78–83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45: 951–960. doi: 10.1111/jog.13937.
- Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпазян Н.К., Вандышева Р.А., Лологаева М.С., Нурахова Е.А., Джума Я.М. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. *Проблемы репродукции.* – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 93–99. doi: 10.17116/repro20192502193. / Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K., Vandysheva R.A., Lologayeva M.S., Nurakhova E.A., Dzuma Ya.M. The role of urogenital infection in the development of spontaneous preterm birth]. *Reproduction problems.* 2019; 25 (2): 93–99. doi: 10.17116 /repro20192502193. [in Russian]
- Zargar M., Ghafourian M., Nikbakht R., Mir Hosseini V., Moradi Choghakabadi P. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27 (1): 116–121. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
- Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., 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: doi: 10.1111/aji.12782.
- Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018; 109: 832–839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
- Vitagliano A., Saccardi C., Litta P.S., Noventa M. Chronic endometritis: really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol.* 2017; 78. doi: 10.1111/aji.12758.
- Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y., Ishida M., Takahashi A., Yamana A., et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014; 9: e88354. doi: 10.1371/journal.pone.0088354.
- Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017; 108: 289–295. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
- 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.* Published Online: January 29, 2019. doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.012.
- Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J., et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future?. *Biomolecules.* 2020; 10 (4): 593. Published 2020 Apr 11. doi:10.3390/biom10040593.
- Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018; 9: 208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208.
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017; 8: 875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
- Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y., Rapani A., Nitsos N., Pierouli K., et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health.* 2018; 18: 197. doi: 10.1186/s12905-018-0688-8.
- Puente E., Alonso L., Lagañ A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020 Jan; 13 (4): 250–256. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
- Lax S.F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie.* 2016; 37 (6): 521–525. doi:10.1007/s00292-016-0237-x.
- Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии.* – 2017. – Т. 79. – № 6. – С. 22–29. doi:10.17116/patol201779622-29. / Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Vandysheva R.A. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol.* 2017; 79 (6): 22–29. doi:10.17116/patol201779622-29. [in Russian]
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Семенова И.В., Воробцова И.Н., Сайковская Л.А., Тапильская Н.И. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т. 76. – № 3. – С. 27–30. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30. / Proshin S.N., Glushakov R.I., Semenova I.V., Vorobtsova I.N., Sa kovskaia L.A., Tapil'skaia N.I. Clinical and immunological efficiency of sodium nucleospermate in treating chronic endometritis and infertility complicated by HPV infection. *Eksp Klin Farmakol.* 2013; 76 (3): 27–30. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 [in Russian]
- Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология.* – 2020. – № 9. – С. 16–25. doi: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25. / M.R.Orazov, Mikhaleva L.M., Semenov P.A. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clin. exp. morphology.* 2020; 9 (2): 16–25. doi:10.31088/CEM2020.9.2.16-25. [in Russian]
- Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018; 110 (3): 344–350. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
- Nazarenko T.A., Kalinina E.A., Knyazeva E.A., Kiselev V.I., Smolnikova V.Y., Sukhikh G.T. The role of abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 promoters in implantation failures in IVF programs. *Gynecol Endocrinol.* 2019; 35 (Sup1): 31–34. doi:10.1080/09513590.2019.1632087.
- Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И., Смолина Г.П., Полозников А.А., Муйжнек Е.Л., Киселев В.И. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 12. – С. 69–74. / Suhih G.T., Osip'janc A.I., Mal'ceva L.I., Smolina G.P., Poloznikov A.A., Mujzhnek E.L., Kiselev V.I. Anomal'noe gipermetilirovanie genov HOXA10 i HOXA11 pri besplodii, associirovannom s hronicheskim jendometritom. *Akusherstvo i ginekologija.* 2015; 12: 69–74. [in Russian]

26. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75 (1): 13–22.
27. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S., et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019; 112 (1): 162–73 e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004.
28. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., Lazaros L., Rapani A., Pantou A., et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo.* 2019; 33 (2): 515–521. doi: 10.21873/invivo.11504.
29. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., Nishiyama R., Yamaguchi K., Takeuchi T., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017; 78: e12719. doi: 10.1111/aji.12719.
30. Canumalla S.A., Blakemore J.K., Grifo J., Keefe D. What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility.* 2019; 112.
31. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccoccione 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): 103–112. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
32. Zhang Y., Xu H., Liu Y., et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 82 (5): e13177. doi:10.1111/aji.13177.
33. Скоропадская О.А., Ремнева О.В., Яворская С.Д., Левченко И.М. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито- и физиотерапии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – № 95 (4). – С. 41–47. doi:10.17116/kurort20189504141 / Skoropatskaya O.A., Remneva O.V., Yavorskaya S.D., Levchenko I.M. The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2018; 95 (4): 41–47. doi:10.17116/kurort20189504141. [in Russian]
34. Ковалева Ю.В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – № 94 (3). – С. 32–38. doi:10.17116/kurort201794332-38. / Kovaleva Y.V. The application of low-frequency ultrasound for the comprehensive treatment and rehabilitation of the patients presenting with chronic endometritis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2017; 94 (3): 32–38. doi: 10.17116/kurort201794332-38. [In Russian]
35. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y., Rapani A., Nitsos N., Pierouli K., et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health.* 2018; 18 (1): 197. doi: 10.1186/s12905-018-0688-8.
36. Tersoglio A.E., Tersoglio S., Salatino D.R., Castro M., Gonzalez A., Hinojosa M., Castellano O. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod.* 2019. doi: 10.5935/1518-0557.20190061.
37. Корева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокиноterapia в гинекологической практике (обзор литературы). Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 21–26. / Koreeva N.V., Dobrohotova Ju.Je. Lokal'naja citokinoterapija v ginekologicheskoj praktike (obzor literatury). *Problemy reprodukcii.* 2013; 4: 21–26. [in Russian]
38. Мальцева Л.И., Смолина Г.П., Шарипова Р.И. и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога. Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2015. – № 5. – С. 102–5. / Mal'ceva L.I., Smolina G.R., Sharipova R.I. i dr. Hronicheskij jendometrit v praktike akushera-ginekologa. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2015; 5: 102–5. [in Russian]
39. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139–46. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146. / Dikke G.B., Ostromenskij V.V. Narushenie immunnogo statusa pri hronicheskom jendometrite i opyt ego korrekcii posredstvom lokal'noj citokinoterapii. *Akusherstvo i ginekologija.* 2019; 9: 139–46. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146. [in Russian]
40. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 125–32. doi: 10.18565/aig.2019.5.125-132. / Dobrohotova Ju.Je., Gankovskaja L.V., Borovkova E.I., Zajdieva Z.S., Skal'naja V.S. Modulirovanie lokal'noj jekspressii faktorov vrozhdenного immuniteta u pacientok s hronicheskim jendometritom i besplodiem. *Akusherstvo i ginekologija.* 2019; 5: 125–32. doi: 10.18565/aig.2019.5.125-132. [in Russian]

Сведения об авторах:

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

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕ, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательского института морфологии человека», Москва

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

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, д. 6, Москва

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