

# Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии

М.Р.Оразов<sup>1</sup>, Л.М.Михалева<sup>2</sup>, П.А.Семенов<sup>1</sup>,  
Р.Е.Орехов<sup>1</sup>, Е.В.Лагутина<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>РУДН, Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт  
морфологии человека, Москва

На сегодняшний день под хроническим эндометритом принято понимать местное воспаление эндометрия с признаками отека и инфильтрацией плазматических клеток в стромальный компартмент, характеризующийся усиленной плотностью, диссоциации развития эпителиоцитов и фибробластов. Отсутствие универсальных общепризнанных методов и критериев верификации диагноза в совокупности с неспецифичностью проявлений затрудняет оценку реальной распространенности заболевания. Тем не менее важность дальнейшего изучения проблемы диктуется доказанной связью хронического воспаления эндометрия с бесплодием и потерей беременности. Вопреки тому, что множеством исследований по всему миру было продемонстрировано присутствие микроорганизмов в полости матки в норме, инфекционный агент все еще считается главной причиной развития хронического эндометрита и основной мишенью для его терапии. Группой ученых было выдвинуто обоснованное предложение рассматривать хронический эндометрит как нарушение воспалительного состояния эндометрия, так как такой подход учитывает то, что физиологическое воспаление в полости матки необходимо для адекватной реализации функций репродуктивной системы. К сожалению, к настоящему моменту вопрос терапии пациенток, страдающих данным заболеванием, до сих пор не решен, на что указывает множество контраверсионных публикаций. Необходимо систематизированный подход к решению проблемы лечения хронического эндометрита. Несмотря на большое разнообразие существующих данных, требуются авторитетные качественные клинико-морфологические исследования с сильной доказательной базой с целью расширения наших знаний этиологии, патофизиологии, диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с данным состоянием.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, неудачи имплантации.

## Chronic Endometritis and Controversies of Antibiotic Therapy

M.R.Orazov<sup>1</sup>, Mikhaleva<sup>2</sup>, P.A.Semenov<sup>1</sup>,  
R.E.Orekhov<sup>1</sup>, E.V.Lagutina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology,  
Moscow

Nowadays, chronic endometritis is usually regarded as local inflammation of the endometrium with signs of edema and infiltration of plasma cells into the stromal compartment, characterized by increased density, as well as dissociation of the development of epithelial cells and fibroblasts. The lack of universally recognized methods and criteria for verifying the diagnosis, together with the lack of manifestation specificity, makes it difficult to assess the actual prevalence of the disease. Nevertheless, the importance of further investigation of the problem is dictated by the proven link between chronic endometrial inflammation and infertility, as well as pregnancy loss. Despite the fact that many studies conducted in different corners of the world have demonstrated the presence of microorganisms in healthy uterine cavity, the infectious agent is still considered the main cause of the development of chronic endometritis, as well as the main target for its therapy. A group of scientists put forward a reasonable proposal to consider chronic endometritis as an impaired inflammatory state of the endometrium; this approach takes into account the fact that physiological inflammation in the uterine cavity is necessary for the adequate implementation of reproductive system functions. Unfortunately, the issue of therapy for patients suffering from this disease has not yet been resolved, as indicated by many controversial publications. A systematic approach to solving the problem of treating chronic endometritis is needed. Despite the great variety of existing data, authoritative qualitative clinical and morphological studies with a strong evidence base are required in order to expand our knowledge of the etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of infertility associated with this condition.

**Keywords:** chronic endometritis, infertility, implantation failure.

### Введение

Эндометрий является уникальной тканью, ежедневно подвергающейся циклическим изменениям, суть которых заключается в пролиферации, секреции, менструации и децидуализации под влиянием стероидных гормонов яичников. Эндометриальная человеческая ткань содержит большое количество иммунокомпетентных клеток, таких как, например, естественные клетки-киллеры, макрофаги, Т-лимфоциты и нейтрофилы. В зависимости от фазы менструального цикла структура и плотность субпопуляций лейкоцитов эндометрия варьируются. Такое изменение этих субпопуляций, по всей вероятности, играет важную роль в динамическом ремоделировании ткани, необходимом для зачатия или менструации. Напротив, линия лимфоцитов, обладающая способностью к выработке антител, включая В-лимфоциты и плазмоциты, редко встречается в эндометрии, хотя многие исследователи считают, что исключением являются несколько дней непосредственно до менструации и сам ее период [1]. Адекватно функционирующий эндометрий – необходимый фактор для успешной имплантации и развития беременности в условиях физиологического воспаления [2].

Воспаление – это биологическая реакция организма на нарушение гомеостаза тканей, вызванная любым повреждающим агентом. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, хро-

нические воспалительные заболевания являются самым тяжким бременем для здоровья, поражающим любой орган человеческого тела, и одной из основных причин смертей в современном мире. Тем не менее роль воспаления в патогенезе нарушений репродуктивной системы до сих пор остро дискутируется в научных кругах. Учитывая тревожную эпидемиологию хронического воспаления, немикробный воспалительный процесс заслуживает дальнейшего изучения, с целью выяснения плазматического клеточную роль (по крайней мере отчасти) в развитии акушерских и гинекологических заболеваний [3].

На сегодняшний день хронический эндометрит (ХЭ) рассматривают 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 строме [4]. Несмотря на то что ХЭ является доброкачественным заболеванием с часто незаметными и неспецифическими клиническими симптомами, его точная гистопатологическая диагностика требует колоссальных усилий и занимает довольно продолжительный отрезок времени. Следовательно, данное состояние часто игнорируется в гинекологической практике, что создает большую проблему, поскольку в мире появляется все больше доказательств тесной связи нарушенного воспалительного статуса эндометрия с бесплодием, перинатальными осложнениями [1].

### Распространенность

По данным литературы, общая встречаемость персистирующего воспаления внутренней оболочки матки составляет около 24,4%, среди женщин репродуктивного возраста данный показатель широко варьируется в пределах от 8 до 72% [5, 6]. Частота встречаемости ХЭ у женщин с необъяснимым бесплодием, по данным ряда авторов, находится в пределах 2,8–57% [7]. В последние годы исследователей по всему миру все больше привлекает ассоциация хронического воспаления эндометрия с инфертильностью и невынашиванием беременности [8]. Во множестве публикаций доказывается о наличии ХЭ у женщин с повторными неудачами имплантации (ПНИ) – 30% случаев и повторными потерями беременностей (ППБ) – 13% [9]. Тем не менее нужно иметь в виду то, что в мире до сих пор нет унифицированных критериев верификации ХЭ, поэтому вопрос об истинной частоте его встречаемости остается нерешенным, что выражается в широкой вариативности данного показателя у разных авторов. Не вызывающим сомнений фактом является необходимость учитывать данное состояние больных в личной практике врачей-акушеров-гинекологов вследствие очевидной связи с бесплодием [5].

### Этиопатогенез

Давно известно, что бактерии играют исключительно важную роль в человеческом организме, включая защиту от патогенов, созревание иммунной системы, метаболические процессы, синтез витаминов и другие не менее важные функции. Неудивительно, что дисбаланс микробиоты или дисбактериоз связывают со многими неблагоприятными исходами и заболеваниями. Репродуктивная система, безусловно, не является исключением и также имеет свою бактериальную колонизацию. В отличие от патогенных микроорганизмов, присутствие которых часто связывают с неблагоприятными исходами беременности или бесплодием, роль

физиологической микробиоты сильно недооценена. Благодаря достижениям в сфере диагностики, является все больше доказательств взаимосвязи микробиоты и фертильности, гормонального статуса, лечения антибиотиками, а также сексуальными привычками [10].

До недавнего времени считалось, что матка представляет собой стерильный орган, защищенный первичальной слизью от восходящих бактерий, присутствующих во влагалище. Гипотеза «стерильной матки» была оспорена исследованиями, показавшими, что бактерии, тем не менее, способны подниматься через слизистую пробку цервикального канала [11]. Бактериальная колонизация верхних половых путей отличается от таковой во влагалище, что подтверждается некоторыми публикациями [12]. Несмотря на то что влияние бактериальной колонизации на влагалище человека хорошо изучено, существует весьма ограниченное понимание того как различные виды бактерий могут влиять на физиологию верхних половых путей и оказывать положительное или отрицательное влияние на репродуктивную функцию. Следовательно, крайне важно детальнее охарактеризовать роль микробиоты полости матки, играющей ключевую роль в развитии эмбриона [10].

В настоящее время идет накопление материала, призванного ответить на вопрос об уникальном микробиоме полости матки. В своих работах авторы выражают контраверсионные взгляды на физиологический состав бактерий верхних половых путей. Одни публикации постулируют о превалировании видов *Lactobacillus*, похожих на те, что обитают во влагалище; другие – что род *Lactobacillus* не свойственен полости матки, и основную массу составляют *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [13]. Среди пациенток, имеющих верифицированный диагноз ХЭ, в основном обнаруживают *Streptococcus* spp. в 27% случаев, *Escherichia coli* – в 11%, *Enterococcus faecalis* – в 14%, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. – в 11%, а также другие бактериальные инфекты, передаваемые половым путем, такие как *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [4].

Инфекционный агент считают главной причиной инфертильности у 40–75% женщин, поскольку он приводит к «недостаточности» имплантации посредством альтерации ответа иммунной системы на уровень эндометрия, гормонального фона и выделения антифосфолипидных антител [4]. Следовательно, на сегодняшний день все еще доминирует мнение, что именно микроорганизмы играют ключевую роль в развитии ХЭ [6]. Другая точка зрения предполагает, что главная проблема кроется во взаимодействии между бактериями и иммунитетом внутренней оболочки матки, а не в обычной персистенции микроорганизмов. Требуется дальнейшая исследовательская деятельность в данном направлении с целью выявления способов колонизации бактериями верхних половых органов, механизма появления и развития ХЭ [14].

Что касается неинфекционной воспалительной этиологии, более высокая распространенность ХЭ коррелировала с эндометриозом, длительными эпизодами менструального кровотечения в анамнезе, бесплодием, абортom и непроходимостью маточных труб [15].

Микробные патогены, а также механические травмы, ишемия, гипоксия, метаболические и аллергенные агенты и другие причины являются мощ-

ными активаторами воспалительной реакции [16]. Патоген-ассоциированные и/или ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны происходят, соответственно, либо от патогенов, либо от поврежденных клеток и впоследствии распознаются рецепторами клеток хозяина [17]. Сначала запускается врожденная иммунная система, включающая множество растворимых молекул (цитокинов) и иммунных клеток, что приводит к каскаду сосудистых и иммунных реакций. Впоследствии, через 4–7 дней, включается адаптивная иммунная система, которая представляет собой специфический ответ на антигены, опосредованный Т- или В-лимфоцитами [3].

В огромном количестве литературы воспаление признано ключевым механизмом физиологических репродуктивных процессов, среди них менструация, овуляция, имплантация и беременность. Исследования выявили колеблющиеся, зависящие от времени количественные и качественные изменения в популяциях привлеченных лейкоцитов, задействованных цитокинов и сосудистых аспектов на протяжении менструального цикла и беременности. Сосудистые изменения в основном включают сужение и расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров и ангиогенез. Показано, что интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, ИЛ-8 и пептидные факторы роста играют ключевую роль в репродуктивной физиологии и патогенезе, главным образом через путь биосинтеза простагландинов [3]. Влияние эстрадиола и прогестерона на воспаление также было продемонстрировано, поскольку их рецепторы экспрессируются во всех клетках врожденного и приобретенного иммунитета [18]. Они могут подавлять продукцию и секрецию нескольких провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . Кроме того, прогестерон снижает цитотоксическую активность клеток естественных киллеров матки во время секреторной фазы и беременности; и при уменьшении его уровня происходит активация некоторых провоспалительных медиаторов и рекрутирование нейтрофилов в эндометрий [19].

Нарушение воспалительного состояния эндометрия (НВСЭ) – более подходящий термин, чем «эндометрит», потому что последний буквально означает «воспаление эндометрия», независимо от его причинного фактора. Тем не менее, воспаление уже является неотъемлемой частью нормального функционирования эндометрия, поэтому термин «нарушенный» более корректен для обозначения состояния [3].

В зависимости от природы причинного фактора и смягчающих обстоятельств, НВСЭ бывает преходящим, повторяющимся или постоянным. Преходящие НВСЭ – это воспалительное заболевание «вне фазы», вызванное любым повреждающим фактором. Фактически, ежемесячный шанс беременности у молодой и здоровой фертильной пары составляет в среднем около 30%. Переходное НВСЭ частично объясняет этот низкий процент. Если НВСЭ постоянное или повторяющееся, оно может иметь серьезные последствия для фертильности. Сегодня хорошо известно, что повторное острое воспаление является одной из форм хронического воспаления [3].

«Постоянное или повторяющееся НВСЭ» кажутся более точными терминами, чем ХЭ. На сегодняшний день ХЭ – анатомо-клиническое состояние, демонстрирующее ряд парадоксальных особенностей. Фактически, гистологический диагноз ХЭ в основном основан на присутствии плазматических клеток, которые обычно отсутствуют или находятся в очень низком количестве в эндометрии [4]. Следова-

тельно, это определение не принимает во внимание другие нарушенные воспалительные параметры эндометрия.

Кроме того, гистероскопический диагноз ХЭ обычно основывается на наличии клубничного «аспекта», очаговой гиперемии, геморрагических пятен, микрополипов и отека стромы [20]. Тем не менее, заболевание довольно часто выявляется гистологически у пациенток без гистероскопических признаков, поскольку отрицательная прогностическая ценность колеблется от 83 до 89%, то есть примерно у 10–20% женщин с нормальной гистероскопией были гистологические признаки ХЭ. Таким образом, отсутствие гистероскопических особенностей не исключает диагноз хронического воспаления эндометрия [21].

Четко доказано, что любое нарушение равновесия в пользу подавленного или чрезмерного воспаления в эндометрии значительно влияет на фертильность или морфогенез плаценты, что впоследствии приводит к проблемам, связанным с имплантацией/плацентацией, бесплодию, повторным выкидышам, мертворождению, преждевременным родам, задержке роста плода и гипертонии, вызванной беременностью [22].

### Клинические признаки

Благодаря своей бессимптомной или олигосимптомной природе ХЭ часто остается незамеченным как гинекологами, так и пациентками. В ходе ретроспективного исследования гинекологических симптомов у женщин, которым случайно был поставлен диагноз ХЭ при гистопатологических исследованиях после гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний органов малого таза, было обнаружено, что наиболее частым клиническим признаком было аномальное маточное кровотечение, но это общее проявление было неспецифичным и нечувствительным для данного заболевания. Жалобы на другие гинекологические симптомы, включая боль в области таза, лейкоорею, диспареунию и нарушения менструального цикла, были сопоставимы с пациентками без ХЭ. Между тем, примерно у четверти этих женщин, страдающих ХЭ, не было никаких симптомов. Кроме того, значения маркеров воспаления, включая лейкоцитоз периферической крови, позитивность сывороточного С-реактивного белка не смогли предсказать наличие персистирующего воспаления в эндометрии.

Самым информативным современным критерием верификации диагноза ХЭ считается инфльтрация CD138 (синдиан-1) – положительных плазматических клеток эндометрия женщины [1]. Как указывалось выше, гистероскопическая картина характеризуется присутствием отека и утолщения стромального компартмента, микрополипов, а также очаговой или диффузной гиперемией [20].

### Контраверсии антибиотикотерапии

На сегодняшний день в мире отсутствует какой-либо консенсус в вопросе действенности антибиотиков в лечении хронического воспалительного процесса эндометрия. Одна часть мирового сообщества, несмотря на отсутствие доказательств наличия патогенов у 25% женщин с верифицированным ХЭ и гистероскопическую стойкость данного состояния после антибактериальной терапии у 28% пациенток, считает мишенями терапии только микроорганизмы, а не воспаление как независимый процесс [3]. В литературе существует ряд исследований, сообщающих о том, что лечение одним только докси-

циклином позволяет получить 92,3% излечиваемости среди наблюдаемых, имеющих сочетание ХЭ и ПНИ. Более того, комбинация метронидазола и офлоксацина, используемая после основного курса, повышает данный показатель до 99,1% [23].

Еще в 2015 г. E.Cicinelli и соавт. [24] классифицировал схемы антибиотикотерапии женщин с ПНИ в анамнезе по результатам микробиологического исследования эндометрия. Ципрофлоксацин (1000 мг в день в течение 10 дней) использовался для большинства пациенток с выявленными грамотрицательными бактериями, а комбинация амоксициллин/клавуланат (2 мг/сут в течение 8 дней) – у женщин с грамположительными бактериями. Пациенток с микоплазмой и/или уреоплазмой лечили джозамицином (2 мг/сут в течение 12 дней) с одновременным приемом миноциклина (200 мг/сут в течение 12 дней) в качестве схемы второго ряда. Пациенткам с отрицательными результатами микробиологического исследования эндометрия вводили комбинацию цефтриаксона (250 мг, разовая доза, в/м инъекция), доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг в сутки в течение 14 дней). В результате данного ретроспективного исследования 28% (17/61) женщин преодолели ХЭ после одного курса лечения антибиотиками, тогда как 23% (14/61) и 25% (15/61) потребовались второй и третий курсы лечения, соответственно. Оставшиеся 25% (15/61) были устойчивы к трем курсам одного и того же режима терапии [24].

Другие исследователи предоставляют данные о сомнительной эффективности антибиотикотерапии. A.Vitagliano и соавт. [25] в своем систематическом обзоре и метаанализе влияния терапии ХЭ на исход ЭКО у женщин с ПНИ заключили, что опытная группа, получающая лечение антибактериальными препаратами, не показала каких-либо преимуществ в сравнении с группой контроля по частоте продолжающихся беременностей/живорождения, частоте наступления клинической беременности и частоте имплантации. Пациентки с вылеченным хроническим воспалением в эндометрии продемонстрировали лучшие результаты по данным показателям, чем женщины с устойчивым ХЭ. Кроме того, частота выкидышей существенно не различалась между двумя группами [25].

В очередном исследовании авторы заключили, что ПНИ требует обследования на ХЭ как способствующего осложнению фактора. Женщины с подтвержденным ХЭ после взятия образцов эндометрия имели более низкую частоту имплантации в последующем цикле ЭКО; а также после успешного лечения антибиотиками различий в показателях наступления последующей клинической или продолжающейся беременности не наблюдалось [26].

В своем исследовании израильские авторы давали женщинам, инфицированным обычными грамположительными бактериями *Enterococcus* spp. и *Streptococcus agalactiae*, амоксициллин/клавуланат два раза в день в течение 8 дней, а грамотрицательными бактериями, такими как *Escherichia coli* – ципрофлоксацин два раза в день в течение 10 дней. Женщины с микоплазмой и уреоплазмой получали 1 г джозамицина дважды в день в течение 12 дней с добавлением миноциклина в случаях устойчивых возбудителей. Когда инфекции были излечены, частота имплантации оказалась выше в следующем цикле и составила 37%, хотя и не была статистически значимой по сравнению с 17% у тех, у кого была стойкая инфекция даже после трех курсов лечения антибиотиками, что лишь подкрепляет сомнения в обоснованности

применения данной группы препаратов. Частота клинической беременности, тем не менее, у кого был диагностирован ХЭ и излечились от инфекции с помощью антибиотиков, составляла 65,2% по сравнению с 33% у пациенток с хронической инфекцией. Коэффициент живорождения у излечившихся с помощью антибиотиков составил 60,8%, что значительно выше, чем 13,3% у неизлечившихся от инфекции [27].

Принимая во внимание существующие сомнения насчет эффективности применения антибиотикотерапии *per os* у пациенток, страдающих ХЭ, на сегодняшний день данный способ все еще считается методом выбора. Прочно зарекомендовала себя схема использования антибиотиков широкого спектра, в их числе доксициклин, амоксициллин/клавуланат, офлоксацин, метронидазол, амоксициллин, миноциклин, джозамицин и ципрофлоксацин [28].

Отсутствие удовлетворяющей эффективности использования различных режимов пероральных форм антимикробных препаратов заставляет исследователей всего мира разрабатывать абсолютно новые альтернативные способы лечения данного состояния. В литературе имеются сообщения об успешной внутриматочной инфузии антибиотиков, применении мезенхимальных стволовых клеток эндометрия, богатой тромбоцитами плазмы, локальной цитокинотерапии, физиотерапевтических методов и пр.

## Заключение

ХЭ является состоянием, ассоциированным с нарушением баланса между бактериями и иммунитетом эндометрия, распределением лимфоцитарного звена, вовлеченного в процесс эмбриональной имплантации, и, в конце концов, рецептивности внутренней оболочки матки из-за нарушенной выработки разных цитокинов. В сущности, заболевание характеризуется местным воспалением эндометрия с признаками отека и обязательной инфильтрацией плазматическими клетками стромального компартмента, а также его усиленной плотностью, диссоциацией развития эпителиоцитов и фибробластов.

Интересным кажется подход интернациональной группы авторов к рассмотрению ХЭ как НВСЭ, поскольку данный термин признает необходимость наличия физиологического воспаления в полости матки для нормальной реализации репродуктивной функции женщины.

Коварство ХЭ заключается в отсутствии каких-либо заметных симптомов. Вследствие неспецифичности симптоматики, несовершенства диагностических методов и их интерпретации подлинная частота описываемого заболевания остается неизвестной. На данном этапе изучения проблемы принято считать, что причиной персистирующего процесса воспаления в эндометрии является бактериальная флора, однако точные звенья патогенеза еще не открыты. Бытующая в течение более ста лет парадигма об отсутствии каких-либо микроорганизмов в полости матки была пересмотрена, хотя специфичную для эндометрия микробиоту еще предстоит описать.

Ассоциация ХЭ с ПНИ и ППБ на современном этапе кажется очевидной, хотя механизмы патогенеза этой связи до сих пор являются предметом дискуссий и требуют дальнейших исследований в этой области.

Обилие данных об антибактериальном лечении ХЭ авторами по всему миру предоставляет разнообразные результаты использования препаратов. Не-

смотря на множество докладов об улучшении частоты имплантации и уменьшении частоты потерь беременностей, к настоящему моменту слишком мало авторитетных проспективных исследований, способных поставить точку в данном вопросе. Исключительная значимость влияния данного заболевания на репродуктивный потенциал женщин располагает к поиску иных эффективных альтернативных способов излечения ХЭ и его осложнений.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература / References

1. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Yamada H. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Jan; 75 (1): 13–22. doi: 10.1111/aji.12438. Epub 2015 Oct 18. PMID: 26478517.
2. 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.
3. Drizi A., Djokovic D., Lagañ A.S., van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. *Current insights and future directions. Prz Menopauzalny.* 2020 Jul; 19 (2): 90–100. doi: 10.5114/pm.2020.97863. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32802019; PMCID: PMC7422289.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Liu Y., Ko E.Y., Wong K.K., Chen X., Cheung W.C., Law T.S., Chung J.P., Tsui S.K., Li T.C., Chim S.S. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019 Oct; 112 (4): 707–717.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31327470.
8. 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/ – № 25 (2). – С. 93–99. doi: 10.17116/repro20192502193. / Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K., Vandyшева R.A., Lologaeva 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].
9. 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.
10. Peric A., Weiss J., Vulliamoz N., Baud D., Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 11; 20 (14): 3405. doi: 10.3390/ijms20143405. PMID: 31373310; PMCID: PMC6678922.
11. Hansen L.K., Becher N., Bastholm S., Glavind J., Ramsing M., Kim C.J., Romero R., Jensen J.S., Ulbjerg N. 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: 102–108. doi: 10.1111/aogs.12296.
12. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang 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.
13. 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.
14. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., 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: 602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
15. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017 Aug; 108 (2): 289–295.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28624114.
16. Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017 Dec 14; 9 (6): 7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.
17. Rai V., Agrawal D.K. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Oct; 95 (10): 1245–1253. doi: 10.1139/cjpp-2016-0664. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28746820.
18. Trenti A., Tedesco S., Boscaro C., Trevisi L., Bolego C., Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 15; 19 (3): 859. doi: 10.3390/ijms19030859. PMID: 29543707; PMCID: PMC5877720.
19. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Dec; 143 (3): 393–408. doi: 10.1002/ijgo.12666. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Feb; 144(2):237. PMID: 30198563.
20. 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.
21. Song D., Li T.C., Zhang Y., Feng X., Xia E., Huang X., Xiao Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019 Apr; 111 (4): 772–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30683588.
22. Robertson S.A., Jin M., Yu D., Moldenhauer L.M., Davies M.J., Hull M.L., Norman R.J. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod.* 2016 Oct; 31 (10): 2164–73. doi: 10.1093/humrep/dew186. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27591233.
23. 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.
24. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015 Feb; 30 (2): 323–30. doi: 10.1093/humrep/deu292. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385744.
25. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Sacccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta P.S. 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 Jul 1; 110 (1): 103–112.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908776.
26. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018 Aug; 110 (3): 344–350. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960704.
27. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 5; 16 (1): 121. doi: 10.1186/s12958-018-0414-2. PMID: 30518389; PMCID: PMC6282265.
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

---

**Сведения об авторах:**

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

**Орехов Роман Евгеньевич** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

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