

Хронический эндометрит и неудачи имплантации: как не упустить последний шанс?

М.Р.Оразов^{1✉}, С.В.Волкова¹, Т.В.Безуглова²

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П.Авцына», Москва, Российская Федерация

✉ ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. omekan@mail.ru

Резюме

В статье освещены современные представления о хроническом эндометрите как ведущем факторе неудач имплантации. Рассмотрен патогенетический вклад хронического воспаления эндометрия в неудачах имплантации. При анализе эффективности лечения хронического эндометрита сделан акцент на современных контраверсиях антибактериальной терапии. Обоснована роль ферментной терапии в комбинированном лечении хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит; неудачи имплантации; антибиотикотерапия; бовгиалуронидаза азоксимер.

Для цитирования: Оразов М.Р., Волкова С.В., Безуглова Т.В. Хронический эндометрит и неудачи имплантации: как не упустить последний шанс? Трудный пациент. 2022; 20 (1): 17–21. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-17-21

Chronic Endometritis and Implantation Failures: How to Not Miss the Last Chance?

Mekan R. Orazov^{1✉}, Snezhana V. Volkova¹, Tatiana V. Bezuglova²

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉ 6 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

The article highlights modern ideas concerning chronic endometritis as a leading factor in implantation failures. Pathogenetic contribution of chronic inflammation of the endometrium to implantation failures is considered. When analyzing the effectiveness of chronic endometritis treatment, emphasis was laid on modern antibacterial therapy controversies. The role of enzyme therapy in the combined treatment of chronic endometritis has been substantiated.

Keywords: chronic endometritis; implantation failures; antibiotic therapy; bovhialuronidase azoximer.

For citation: Orazov M.R., Volkova S.V., Bezuglova T.V. Chronic endometritis and implantation failures: how to not miss the last chance? Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2022; 20 (1): 17–21. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-17-21

Повторные неудачи имплантации остаются одной из главных нерешенных проблем репродуктивной медицины. В свете современных представлений о причинах неудач имплантации хронический эндометрит (ХЭ) прочно занимает лидирующие позиции [1].

ХЭ представляет собой воспалительное состояние, характеризующееся инфильтрацией стромального компартмента эндометрия CD138-положительными плазмочитами [2]. В настоящее время не существует золотого стандарта или универсальных критериев для диагностики ХЭ, однако большинство экспертов сходятся во мнении, что именно наличие плазмочитов в эндометрии имеет принципиальную прогностическую ценность для патоморфологической диагностики ХЭ, однако их пороговое диагностическое значение до сих пор остается дискуссионным и не вполне определенным [3]. Симптомы ХЭ настолько малозаметны, что раньше пропускались как пациентками, так и гинекологами. И только тогда, когда около 10 лет назад выявили связь между ХЭ, бесплодием, неудачами имплантации, невынашиванием беременности, а также осложнениями прогрессирующей беременности, стали всерьез относиться к этой, до сих пор остающейся контраверсионной, проблеме.

Малосимптомная клиническая картина и трудности в верификации диагноза приводят к тому, что данные о распространенности ХЭ весьма вариабельны – от 8 до 72% [4, 5]. Встречаемость ХЭ у женщин с неудачами имплантации, о чем сообщалось в опубликованных исследованиях, колеблется от 7,7% до 67,5% [6]. Таким образом, больше нет никаких сомнений в том, что ХЭ играет ведущую роль в репродуктивных неудачах, однако вопросы эффективности терапевтической коррекции данной нозологии продолжают волновать профессиональное сообщество ввиду отсутствия однозначных ответов и противоречивых результатов крупных исследований [7].

Патогенетический вклад хронического эндометрита в неудачи имплантации

Учитывая не так давно разрушенную догму о стерильности полости матки, роль микробиоты в генезе репродуктивных нарушений, обусловленных заболеваниями эндометрия, приобрела колоссальное значение [1]. Во многих исследованиях отмечено, что патологическая микробиологическая картина эндометрия широко распространена при бесплодии, повторных неудачах имплантации при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), не-

вынашивании беременности, а также ассоциирована с акушерскими осложнениями [8–10]. Поэтому сегодня изменение микробиоты эндометрия вполне оправдано рассматривают как маркер его имплантационной несостоятельности.

Не первый год ведутся споры об этиологии ХЭ. Сторонники микробной этиологии считают, что такие признаки длительного воспаления при ХЭ как отек, повышение плотности стромальных клеток, диссоциированное созревание желез и стромы, а также наличие инфильтратов плазматических клеток ассоциированы с колонизацией эндометрия разнообразными бактериями и вирусами [11]. То есть триггером, запускающим морфофункциональные изменения слизистой матки, которые в свою очередь становятся препятствием для успешной имплантации, выступает именно инфекционный агент. Микробная агрессия вызывает стимуляцию aberrантной экспрессии генов, ответственных за процесс имплантации, провоспалительных факторов, а также дифференциацию лимфоцитов в плазматические клетки, являющиеся иммунокомпетентными и продуцирующими антитела, что в свою очередь влечет за собой торможение экспрессии рецепторного аппарата эндометрия, полноценность которого необходима для успешной имплантации [12, 13]. Сторонники же абактериальной теории считают, что ведущим в патогенезе ХЭ является аутоиммунный процесс, субстратом которого являются аутоагрессивные антитела, так как антигены организма-хозяина имеют схожую структуру с антигенами условно-патогенных микроорганизмов, что способствует развитию аутоиммунной реакции, которая приводит к вторичному локальному иммунодефициту, а также к иммуносупрессии [14, 15]. Повреждаются не только измененные вследствие патологического процесса клетки, но и здоровая ткань эндометрия. Таким образом, объединяя разные мнения, основными патогенетическими детерминантами ХЭ вполне оправдано являются срыв механизмов адаптации к постоянному воздействию микробов и, как следствие этого, – снижение и неполноценность иммунного ответа и развитие аутоиммунных реакций, что в совокупности поддерживает хроническое воспаление [1].

Тем не менее патофизиология неудач имплантации при ХЭ остается до конца не известной. На современном уровне развития науки в патогенезе нарушения рецептивности, обусловленных ХЭ, выделяют следующие ключевые моменты: инфекции и аутоиммунитет, цитокиновая дисфункция, лейкоцитарная инфильтрация, измененная сократительная способность матки, нарушения васкуляризации и децидуализации, аутофагия [16].

Как увеличение количества патогенных микроорганизмов, так и снижение количества защитных микроорганизмов может привести к потенциальному повреждению слизистой матки. Связь между инфекциями и воспалением установлена давно и опосредована взаимодействием между сигнальными молекулами, такими как микробные продукты, интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (TNF- α) и толл-подобные рецепторы (TLR) [17]. Липополисахариды, которые являются основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий и лигандами toll-подобного рецептора 4 (TLR4), экспрессируемого на клетках-хозяина, рассматривают как триггер и медиатор ХЭ [16].

Известно, что цитокины являются медиаторами воспаления. Инфекция вызывает нарушения ло-

кальной микросреды из-за измененной секреции паракринных факторов. Более того, эндотелий микрососудов эндометрия играет критическую роль, опосредуя рекрутирование лейкоцитов. При ХЭ в эндометрии подавляется экспрессия интерлейкина-11 (ИЛ-11), хемокинового лиганда-4 (CCL-4), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [16]. ИЛ-11 способствует индуцированной прогестероном децидуализации стромальных клеток эндометрия, а также васкуляризации эндометрия, усиливая ангиогенез и/или ремоделирование материнской сосудистой сети [18]. CCL-4 представляет собой хемокин, который привлекает естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и макрофаги, активность которых крайне важна для имплантации, поскольку они продуцируют ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующий имплантации трофобласта за счет ремоделирования спиральных артерий. В частности, CCL-4 отвечает за рекрутирование маточных NK из плазматических NK-клеток [19]. IGF-1, опосредует эффекты эстрогенов на пролиферацию эндометрия [18]. Липополисахариды способны индуцировать экспрессию E-селектина – адгезина, который способствует прохождению В-клеток к эндотелию микрососудистой системы эндометрия [20]. В свою очередь E-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активируя молекулы адгезии В-клеток и экспрессию CXCL1 на уровне желез эндометрия [21]. Хемокины, к которым относятся CXCL13 и CXCL1, стимулируют передвижение лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани. VCL-2 ингибирует CASP-8, который является проапоптотическим геном и играет роль в децидуализации эндометрия [22]. Сверхэкспрессия VCL-2 у женщин с ХЭ делает клетки эндометрия более устойчивыми к апоптозу [19].

Таким образом, по данным прикладных исследований, при ХЭ в эндометрии имеют место нарушения экспрессии генов, участвующих в процессах воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза. Поскольку апоптоз является важным физиологическим механизмом поддержания гомеостаза во время менструального цикла и на ранних стадиях беременности, измененное соотношение анти- и проапоптотических факторов у женщин с ХЭ может негативно влиять на ремоделирование тканей во время имплантации blastоцисты, приводя к репродуктивным неудачам. Более того, преобладание антиапоптотического эффекта может объяснить аномальную пролиферацию эндометрия, наблюдаемую у женщин с ХЭ, с образованием эндометриальных микро- и макрополипов.

После гиперэкспрессии цитокинов в эндометрии создается новое микроокружение, основной целью которого является уже не имплантация, а иммунная защита от экзогенного агента, что характеризуется специфической экспрессией различных иммуноглобулинов (Ig). В такой микросреде эндометрия грамотрицательные бактерии вызывают аномальный иммунный ответ с миграцией циркулирующих В-лимфоцитов в строму. Плазмциты стромы начинают экспрессировать множество иммуноглобулинов (IgM, IgA1, IgA1, IgG1 и IgG2), избыток которых отрицательно влияет на имплантацию эмбриона [23].

Измененная популяция лейкоцитов и аномальный характер экспрессии паракринных факторов негативно влияют на близлежащую к эндометрию соединительную зону (JZ), что приводит к изменению ее сократительной способности, нарушению законо-

мерной перистальтики эндометрия, а отсюда снижение его имплантационного потенциала [24]. Кроме того, при ХЭ нарушаются процесс децидуализации за счет снижения биологических эффектов эстрогенов и прогестерона [25], а также аутофагии [26].

Современные контраверсии антибактериальной терапии хронического эндометрита

Учитывая доминирующую современную концепцию о микробной этиологии ХЭ, золотым стандартом лечения остается антибактериальная терапия, однако далеко не всегда удается выявить инфекционный агент, что служит контраверсией использования противомикробного лечения в качестве базового и главного компонента терапии ХЭ.

При обзоре современных крупных исследований с высокой степенью доказательности об эффективности антибактериальной терапии в лечении ХЭ и улучшении исходов ВРТ налицо – противоречивость результатов.

В исследовании случай–контроль E.Cicinelli и соавт. [27] продемонстрировали превосходство антибиотикотерапии по сравнению с отсутствием лечения ХЭ на основании отсутствия патоморфологической верификации болезни в изучаемой группе по результатам повторной биопсии эндометрия. В когортном исследовании V.R.Mitter [28] и соавт. показали, что диагностическая биопсия эндометрия с последующей антибактериальной терапией ХЭ у женщин с повторными неудачами имплантации может повысить шансы живорождения. A.Vitagliano и соавт. [29] в систематическом обзоре и метаанализе доказали, что антибактериальная терапия ХЭ может улучшить результаты ЭКО у пациенток с повторными неудачами имплантации, однако прежде чем приступить к переносу эмбриона в полость матки необходимо выполнить контрольную биопсию эндометрия для подтверждения полного разрешения ХЭ. По результатам когортного исследования китайских ученых [30], проанализировавших исходы 640 циклов переноса размороженных эмбрионов, был сделан вывод, что лечение ХЭ антибиотиками является эффективным способом улучшения репродуктивных исходов, тогда как стойкий ХЭ, не поддающийся лечению, оказывает крайне негативный эффект на исходы ВРТ. Вместе с тем выводы ретроспективного когортного исследования E.Demirdag и соавт. [31]

звучат противоположно: репродуктивные результаты пациенток с неудачами имплантации и ХЭ не могут быть улучшены только с помощью антибиотиков. А по результатам самого последнего систематического обзора и метаанализа, являющегося вершиной доказательной медицины [32], показано, что пероральное лечение антибиотиками ХЭ не увеличивает частоту имплантации и живорождений.

Таким образом, на сегодняшний день не достигнуто единого мнения об эффективности антибактериальной терапии ХЭ ввиду диаметрально противоположных результатов крупных исследований. Отсутствие удовлетворяющей эффективности использования антимикробных препаратов заставляет исследователей всего мира разрабатывать абсолютно новые альтернативные способы лечения данного состояния [33, 34].

Роль ферментной терапии в комбинированном лечении хронического эндометрита

Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) обладает гиалуронидазной (ферментативной) активностью пролонгированного действия, хелатирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным действием [35]. Такой спектр положительных эффектов данного лекарственного средства способен модифицировать неблагоприятные звенья патогенеза ХЭ, описанные выше.

Согласно инструкции, применение бовгиалуронидазы азоксимера легитимно при следующих гинекологических заболеваниях и состояниях: профилактика и лечение спаечного процесса в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов; профилактика и лечение спаечного процесса в малом тазу после гинекологических манипуляций (в т.ч. искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза); внутриматочные синехии; трубно-перитонеальное бесплодие; хронический эндометрит [35].

Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) реализован в двух лекарственных формах – лиофилизате для приготовления раствора для инъекций, содержащем 3000 МЕ и ректальных/вагинальных суппозиториях с аналогичной активностью [35]. В амбулаторной практике чаще применяют суппозитории,

Информация о препарате

Лонгидаза® (ООО "НПО Петровакс Фарм")
Бовгиалуронидаза азоксимер
Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций,
суппозитории вагинальные и ректальные

Бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью.

Показания к применению

Взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани:

- в *гинекологии*: лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в т.ч. трубноперитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите;
- в *урологии*: лечение хронического простатита, интерстициального цистита;
- в *хирургии*: лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и длительно незаживающих ран;

- в *дерматовенерологии и косметологии*: лечение ограниченной склеродермии, неинфекционной ониходистрофии, келоидных, гипертрофических рубцов после пиодермии, травм, ожогов, операций, вульгарных угрей II–IV ст. с рубцовыми деформациями (постакне);
- в *пульмонологии и фтизиатрии*: лечение пневмосклероза, фибрирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема);
- в *ревматологии*: лечение контрактуры суставов, в том числе контрактуры Дюпюитрена и сгибательных тендогенных контрактур кисти, артрозов, анкилозирующего спондилоартрита, гематом;
- *увеличение биодоступности*: при совместном применении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии; для усиления действия местных анестетиков.

Другие разделы – см. в инструкции по применению.

которые назначают по следующей схеме: по 1 суппозиторию через 2 дня общим курсом 10 введений. При необходимости назначается поддерживающая терапия [35].

М.И.Ярмолинская и соавт. [36] продемонстрировали, что на фоне применения бовгиалуронидазы азоксимера происходит снижение уровня воспалительных цитокинов в периферической крови больных эндометриозом. Кроме того, Лонгидаза® регулирует синтез таких широко известных медиаторов воспаления, как ИЛ-1 и ФНО- α , повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции [37], что, безусловно, важно для коррекции хронического воспаления эндометрия.

Стоит отметить, что в настоящее время значительная роль в формировании ХЭ отводится бактериальным пленкам, которые рассматриваются как специфический вид персистирующей бактериальной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами [38]. Важным преимуществом бовгиалуронидазы азоксимера является способность разрушать бактериальные пленки, которая была продемонстрирована в экспериментальном исследовании Е.Ю.Тризной и соавт. [39]. В клиническом наблюдении, описанном Н.И.Тапильской и соавт. [38], в результате комплексной терапии ХЭ (антибиотики с последующим назначением бовгиалуронидазы азоксимера) у пациентки с рецидивирующим бактериальным вагинозом и доминированием анаэробных бактерий в эндометрии улучшилось его морфофункциональное состояние: исчезли CD138-позитивные плазмодциты и анаэробные бактерии и наступила прогрессирующая маточная беременность.

Согласно результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND) [40] комплексное применение бовгиалуронидазы азоксимера в сочетании с диеногестом повышает общую эффективность терапии наружного генитального эндометриоза и сопровождается более выраженным снижением интенсивности тазовой боли, значимым улучшением качества жизни пациенток и уменьшением воспалительных и спаечных процессов в малом тазу по сравнению с монотерапией диеногестом. Таким образом, дополнительное назначение бовгиалуронидазы азоксимера к терапии тазовой боли, которая хоть и редко, но встречается как феномен ХЭ, также как и при эндометриозе, имеет место.

Приведенные выше данные расширяют возможности комбинированной терапии ХЭ за счет патогенетически обоснованного и легитимного применения такого ферментного лекарственного средства, как бовгиалуронидаза азоксимер. Несмотря на то, что в мире не накоплено убедительной доказательной базы об эффективности использования иммуномодулирующих и ферментных препаратов, в аспекте ХЭ, лечение которого не стандартизировано, а его эффективность постоянно подвергается сомнению, практическое здравоохранение вынуждено искать альтернативы. Поэтому вариант комбинированной терапии ХЭ с использованием бовгиалуронидазы азоксимера считаем приемлемым, оправданным и безопасным с учетом наличия пакета всех необходимых доклинических и клинических исследований, официальной регистрации и международного непатентованного названия (МНН) Всемирной организации здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Orazov M.P., Radzinsky V.E., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология. 2020; 22 (3): 15–20. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200174. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. Gynecology. 2020; 22 (3): 15–20. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200174 (in Russian)].
- Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018; 110: 344–50.
- Kitaya K., Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? Fertil Steril. 2021; 115(6): 1443–1444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.023.
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45 (5): 951–60. doi: 10.1111/jog.13937.
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А., Орехов П.Е., Лагутина Е.В., Силантьева Е.С. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. Гинекология. 2020; 22 (6): 93–100. doi: 10.26442/20795696.2020.6.200493. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A., Orekhov P.E., Lagutina E.V., Silant'eva E.S. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. Gynecology. 2020; 22 (6): 93–100. doi: 10.26442/20795696.2020.6.200493. (in Russian)].
- Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C. 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 (5): 832–839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
- Оразов М. Р., Михалева Л. М., Семенов П. А., Орехова П.Е., Лагутина Е.В. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. Трудный пациент. 2020; 18 (8–9): 7–12. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10053. [Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A., Orekhova P.E., Lagutina E.V. The effectiveness of chronic endometritis treatment in women with a history of implantation failures. Difficult patient. 2020; 18 (8–9): 7–12. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10053.
- Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. Immunol Med. 2021; 44 (2): 98–115. doi: 10.1080/25785826.2020.1809951.
- Mlodzik N., Lukaszuk K., Sieg W. et al. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? Ginekol Pol. 2020; 91 (1): 45–48.
- Chen W., Wei K., He X., Wei J., Yang L., Li L., Chen T., Tan B. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 693267. doi: 10.3389/fcell.2021.693267.
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci. 2014; 21: 640–7.
- Cicinelli E., Vitagliano A., Loizzi V., De Ziegler D., Fanelli M., Bettocchi S., Nardelli C., Trojano G., Cicinelli R., Minervini C.F., Leroni D., Viggiano L. Altered gene expression encoding cytokines, growth factors and cell cycle regulators in the endometrium of women with chronic endometritis. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (3): 471. doi: 10.3390/diagnostics11030471.
- Kitazawa J., Kimura F., Nakamura A., Morimune A., Hanada T., Amano T., Tsuji S., Kasahara K., Satooka H., Hirata T., Kushima R., Murakami T. Alteration in endometrial helper T-cell subgroups in chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2021; 85 (3): e13372. doi: 10.1111/aji.13372.
- Амриева Д.Х., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: патогенетические аспекты. Вестник ДГМА. 2019; 4 (33): 59–63. [Amrieva D.H., Petrov YU.A. Hronicheskij endometrit: patogeneticheskie aspekty. Vestnik DGMA. 2019; 4 (33): 59–63 (in Russian)].
- Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (1): 27–34. [Radzinsky V.E., Petrov YU.A., Kalinina E.A. i dr. Patogeneticheskie osobennosti makrotipov hronicheskogo endometrita. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017; 98 (1): 27–34 (in Russian)].
- Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A., Santarsiero C.M., Cicinelli R., Nardelli C., Ambrosini G., Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. J Assist Reprod Genet. 2020; 37 (12): 2897–2911. doi: 10.1007/s10815-020-01955-8.
- 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; 9 (6): 7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.

18. Di Pietro C., Caruso S., Battaglia R., Iraci Sarerri M., La Ferlita A., Strino F., Bonaventura G., Di Mauro M., Barcellona M.L., Perciavalle V., Purrello M., Cianci A. MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by Chronic Endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80 (3): e12858. doi: 10.1111/aji.12858.
19. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69 (5): 509–517.
20. Kitaya K., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol.* 2010; 23 (8): 1136–1146.
21. 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.
22. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T. et al. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72 (4): 386–391.
23. Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018; 9: 208.
24. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P.C., De Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015 Apr; 103 (4): 1049–52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
25. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 Mar 4; 15 (1): 16. doi: 10.1186/s12958-017-0233-x.
26. Drizi A., Djokovic D., Laganà 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; 19 (2): 90–100. doi: 10.5114/pm.2020.97863.
27. Cicinelli E., Resta L., Loizzi V., Pinto V., Santarsiero C., Cicinelli R., Greco P., Vitagliano A. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril.* 2021; 115 (6): 1541–1548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.018.
28. Mitter V.R., Meier S., Rau T.T., Gillon T., Mueller M.D., Zwahlen M., von Wolff M., Kohl Schwartz A.S. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2021; 86 (5): e13482.
29. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone 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; 110 (1): 103–112.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
30. Xiong Y., Chen Q., Chen C., Tan J., Wang Z., Gu F., Xu Y. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2021; 116 (2): 413–421. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.036.
31. Demirdag E., Guler I., Cevher Akdulum M.F., Sahin E., Erdem O., Erdem A., Erdem M. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 47 (12): 4350–4356. doi: 10.1111/jog.15037.
32. Kato H., Yamagishi Y., Hagihara M., Hirai J., Asai N., Shibata Y., Iwamoto T., Mikamo H. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. *J Infect Chemother.* 2022; S1341-321X(22)00004-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.01.001.
33. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А., Орехов Р.Е., Лагутина Е.В. Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии. *Трудный пациент.* 2020; 18 (10): 41–46. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10072. [Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A., Orekhov R.E., Lagutina E.V. Chronic Endometritis and Controversies of Antibiotic Therapy. *Difficult patient.* 2020; 18 (10): 41–46. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10072.
34. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза. *Диагностический справочник.* М.: 2008; 6–185. [Ivanova A.S., Yurieva E.A., Dlin V.V. Fibrosing processes. Pathophysiology of connective tissue. Diagnostic methods and principles of fibrosis correction. *Diagnostic reference book.* Moscow: 2008; 6–185 (in Russian)]
35. Лонгидаза® (Longidaza). Инструкция по применению. [Longidaza® (Longidaza). Instructions for use (in Russian)]
36. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. *Иммунология.* 2015; 36 (2): 116–121. [Yarmolinskaya M.I., Sel'kov S.A., Manujlova T.Ju. Effektivnost' primeneniya proteoliticheskogo preparata Longidaza v kombinirovannom lechenii spaechnogo protsessa u bol'nykh naruzhnykh genital'nym endometriozom. *Immunologiya.* 2015; 36 (2): 116–121. (in Russian)]
37. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. *Гинекология.* 2016; 18 (2): 44–50. [Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N. Khronicheskij endometrit kak iskhod infekcionnogo vospalitel'nogo zabolevaniya matki. *Ginekologiya.* 2016; 18 (2): 44–50. (in Russian)]
38. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология.* 2020; 22 (4): 68–70. doi: 10.26442/20795696.2020.4.200312. [Tapol'skaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology.* 2020; 22 (4): 68–70. doi: 10.26442/20795696.2020.4.200312.
39. Тризна Е.Ю., Каюмов А.Р. Влияние *in vitro* изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуридазы азоксимера на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 83 (2): 38–44. [Trizna E.Ju., Kaiumov A.R. Vliianie *in vitro* izolirovannogo i sochetannogo s antibakterial'nymi sredstvami primeneniia bovgiyaluridazy azoksimera na tselostnost' bakterial'noi bioplenki i zhiznesposobnost' mikroorganizmov. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija.* 2020; 83 (2): 38–44 (in Russian)]
40. Ярмолинская М.И., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Коротких И.Н., Зиганшин О.Р., Еремина Н.А., Хобец В.В. Оценка эффективности бовгиалуридазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND). *Гинекология.* 2021; 23 (5): 392–401. doi: 10.26442/20795696.2021.5.201211. [Yarmolinskaya M.I., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Korotkikh I.N., Ziganshin O.R., Eremina N.A., Khobets V.V. Evaluation of bovhyaluronidase azoximer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND). *Gynecology.* 2021; 23 (5): 392–401. doi: 10.26442/20795696.2021.5.201211.

Информация об авторах / About the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-5342-8129

Волкова Снежана Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2198-7927

Безуглова Татьяна Васильевна – к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ НИИ Морфологии человека акад. А.П.Авцына, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7792-1594

Mekan R. Orazov – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Snezhana V. Volkova – post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2198-7927

Tatiana V. Bezuglova – Ph. D. in biology, A.P.Avtyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7792-1594

Статья поступила / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022