

Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием

М.Р. Оразов¹, Л.М. Михалева², П.А. Семенов¹

¹ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

Хронический эндометрит (ХЭ) характеризуется постоянным субклиническим воспалением и инфильтрацией плазматических клеток в стромальной зоне эндометрия. Общая распространенность данного заболевания широко варьирует.

Неадекватные процессы пролиферации и дифференцировки, изменение иммунного ответа на уровне эндометрия, а также aberrантная экспрессия медиаторов воспаления определяют проблемы, связанные с фертильностью женщин с ХЭ.

Иммуногистохимический метод обнаружения плазматических клеток в эндометрии является золотым стандартом диагностики. Гистероскопию в сочетании с гистологическим исследованием можно считать благоприятной комбинацией для диагностики ХЭ.

Антибиотикотерапия ХЭ на данный момент считается методом выбора, хотя существует множество противоречивых мнений насчет ее эффективности в преодолении бесплодия на фоне ХЭ.

Цель обзора – охарактеризовать патофизиологию хронического эндометрита и его связи с инфертильностью, а также существующие методы диагностики и лечения ХЭ.

Заключение. Несмотря на обилие накопленной информации, все еще требуются качественные клинико-морфологические исследования с сильной доказательной базой для преодоления неясностей этиологии, патофизиологии, диагностики и лечения сниженной фертильности женщин, страдающих ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, повторные потери беременности.

Для корреспонденции: Оразов Мекан Рахимбердыевич. E-mail: omekan@mail.ru

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):16–25. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.16-25

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.03.2020. Получена после рецензирования 09.04.2020. Принята в печать 14.05.2020.

Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility

M.R. Orazov¹, L.M. Mikhaleva², P.A. Semenov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Chronic endometritis (CE) is characterized by continuous subclinical inflammation and plasma cell infiltration in the endometrial stroma. The CE overall prevalence varies widely.

Proliferation and differentiation disorders, immune response alterations in the endometrium, as well as aberrant expression of mediators, lead to CE complications associated with the female fertility. Immunohistochemistry for detecting plasma cells in the endometrium is the gold standard for diagnosis. Hysteroscopy in combination with microscopical analysis may be considered as a favorable combination for the CE diagnostics. Antibiotic therapy of CE is currently considered the method of choice, although there are many conflicting opinions about its effectiveness in overcoming infertility in the presence of CE.

The aim of this work was to characterize the pathophysiology of chronic endometritis (CE) and its relationship with infertility, as well as to discuss existing methods in CE diagnostics and management.

Conclusion. Despite the abundance of accumulated information, high-quality clinical and morphological studies with a strong evidence base are still required to overcome the ambiguities of the CE etiology, pathophysiology, diagnostic methods and treatment in women with CE induced fertility.

Keywords: chronic endometritis, repeated failure of implantation, repeated implantation failure.

Corresponding author: Mekan R. Orazov. E-mail: omekan@mail.ru

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. Clin. exp. morphology. 2020;9(2):16–25 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.16-25

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

Received 06.03.2020. **Received in revised form** 09.04.2020. **Accepted** 14.05.2020.

Введение

Эндометрий является уникальной тканью, которая ежемесячно подвергается циклическим изменениям, заключающимся в пролиферации, децидуализации, секреции и менструации под влиянием стероидных гормонов, вырабатываемых в яичниках. В норме эндометрий содержит большое количество иммунокомпетентных клеток: естественных киллеров (НК-клеток), макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, чьи пропорции и численность периодически колеблются. Циклические изменения в этих субпопуляциях лейкоцитов и их медиаторов, предположительно, играют важную роль в процессе имплантации [1]. Напротив, продуцирующие антитела В-лимфоциты и плазматические клетки не обнаруживаются в ткани эндометрия, за исключением всего периода менструации и непосредственно перед ним [2].

Адекватное функционирование эндометрия – необходимый фактор для успешной имплантации и развития беременности [3]. Хронический эндометрит определяется как локализованное воспаление слизистой оболочки эндометрия, характеризующееся наличием отека, повышенной плотностью стромальных клеток, диссоциированным созреванием между эпителиальными клетками и фибробластами стромы, а также наличием плазматических клеток в строме [4]. Это приводит к аномальной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, многочисленных факторов роста и цитокинов, которые регулируют пролиферацию клеток и апоптоз [5]. Обычно протекает как бессимптомное воспаление, хронический эндометрит (ХЭ) влияет на нормальную дифференцировку, пролиферацию, децидуализацию, а также на рецептивность эндометрия [1]. Если принять во внимание роль плазматических клеток (секреция большого количества антител), ХЭ может описываться как состояние, при котором иммунные клетки контролируют некоторые aberrantные патогены, находящиеся в полости матки длительное время, подавляя их с целью предотвращения интенсификации воспаления [2].

В обзоре проанализированы данные по патофизиологии хронического эндометрита и его связи с бесплодием, а также существующие методы диагностики и лечения ХЭ.

Факторы риска

Бесспорным фактом является ассоциация нескольких факторов с ХЭ, например аномальных маточных кровотечений (АМК), более одних родов и (или) многоплодия в анамнезе, бактериального вагиноза и эндометриоза [3]. Давно известно, что введение внутриматоч-

ной системы (ВМС) даже на непродолжительное время вызывает в эндометрии воспаление, которое сохраняется после ее удаления [2]. Связь между эндометриозом и ХЭ была впервые обозначена после подробного изучения характеристик эутопического эндометрия при эндометриозе [6]. Эта же связь в том числе показана у пациенток с бесплодием [7, 8].

Эпидемиология

Неспецифичность симптомов и важность выполнения биопсии эндометрия для подтверждения диагноза затрудняют оценку распространенности этого состояния. Общая распространенность ХЭ в изученной популяции – 24,4% [9]. Недавний обзор показал, что встречаемость хронического воспаления эндометрия у женщин репродуктивного возраста варьирует от 8% до 72%, а у бесплодных пациенток этот показатель достигает 55,7% [2]. В одном из исследований распространенность ХЭ оценивалась на основании биопсии эндометрия пациенток, перенесших впоследствии гистерэктомию по поводу доброкачественного заболевания, и составила 10–11% от общей популяции. Среди пациенток с АМК частота ХЭ была от 3–10% и до 72% у женщин с подозрением на воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1].

Взаимосвязь между ХЭ, бесплодием и неблагоприятными исходами беременности, такими как преждевременные роды и аборт, стала важной клинической проблемой относительно недавно [10–12]. Одни исследования показывают увеличение распространенности ХЭ у пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) до 30% и повторными потерями беременности (ППБ) до 13% [13]. Согласно данным других авторов, 2,8–56,8% бесплодных женщин [14], 14–67,5% женщин с ПНИ [15] и 9,3–67,6% женщин с ППБ был поставлен диагноз «хронический эндометрит» [2]. Учитывая такие высокие показатели встречаемости, ХЭ является состоянием, которое нельзя игнорировать при лечении бесплодия [16]. Имеются интересные и разноречивые данные, касающиеся результатов обследования пациенток с ХЭ и без ХЭ. Так, в одно из обследований были включены 678 бесплодных женщин без других клинических симптомов на первом цикле лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), и сравнили показатели рождаемости (частота живорождения, включая спонтанную беременность) у пациенток с ХЭ и без ХЭ в течение 3 лет после начала их рандомизированного контролируемого исследования (РКИ). Полученные результаты показали низкую

распространенность ХЭ (2,8%) и отсутствие различий в кумулятивной частоте живорождений (включая спонтанные беременности) и частоте клинической беременности (ЧКБ) на перенос эмбриона [10]. Напротив, другая группа авторов продемонстрировала, что у пациенток с гистологически подтвержденным ХЭ, страдающих ПНИ, частота имплантации с ЭКО была ниже, чем у пациенток с ПНИ без ХЭ (11,5 и 32,7%, соответственно) [2]. В другом проспективном исследовании при общем количестве 2190 диагностических гистероскопий, выполненных по разным показаниям, они обнаружили ХЭ у 20% исследуемых (438 пациенток), среди которых 37% страдали бесплодием [1]. Необходимо иметь в виду, что диагностические критерии ХЭ, используемые в исследованиях, различаются, что затрудняет оценку его реальной распространенности [9]. Основываясь на существующих данных, влияние ХЭ на бесплодие остается неясным. Тем не менее лечение хронического воспаления эндометрия может положительно повлиять на фертильность [17].

Этиология

Хронический эндометрит может быть обусловлен инородными телами или структурной патологией полости эндометрия, например наличием ВМС, подслизистых миом, полипов, задержанных продуктов зачатия, неполного аборта или инфекционных агентов [18, 19]. В течение почти столетия считалось, что в норме полость матки стерильна [20], однако эта гипотеза была опровергнута, и недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются даже в эндометрии полости матки у здоровых женщин [21]. Кроме того, было показано, что слизистая пробка шейки матки не полностью блокирует восходящий путь влагалищных бактерий [22]. Возникает вопрос о появлении бактерий в полости матки. Анализ бактериальные посевов из эндометрия у 438 пациенток с ХЭ выявил патогены только в 73% случаев. Более того, у пациенток, положительных на патогенные бактерии как во влагалище, так и в эндометрии, только в 32,6% случаев культивировались одни и те же виды бактерий. Эти результаты показывают, что высеванные из влагалища культуры микроорганизмов не могут предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ [2, 23]. Так или иначе существование микроорганизмов в полости матки стало общепризнанным, и считается, что именно они являются основной причиной ХЭ, а эффективная в большинстве случаев антибиотикотерапия может служить косвенным тому подтверждением [24, 25].

Острый эндометрит и ВЗОМТ вызывают микроорганизмы, попадающие в полость матки из нижних отделов половых путей (*Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*), поэтому можно было бы считать их ключевыми патогенными микроорганизмами ХЭ. Тем не менее у пациенток с ХЭ эти бактерии обнаруживались реже. В полости матки с хронически воспаленным эндометрием в основном присутствуют

условно патогенные бактерии, такие как *Streptococcus* spp. (27%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. (11%) [1]. В некоторых регионах мира широко распространена *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Инфект считается основной причиной бесплодия в 40–75% случаев, так как вызывает «недостаточность» имплантации за счет изменения иммунного ответа на уровне эндометрия, гормональных нарушений и продукции антифосфолипидных антител [1]. Таким образом, в настоящее время считается, что именно эти бактерии ответственны за развитие ХЭ [2]. С другой стороны, присутствие девяти патогенных микроорганизмов оценивалось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в образцах эндометрия, взятых у пациенток с хроническим эндометритом, диагностированным с помощью иммунного окрашивания с антителом к CD138. Сходные показатели частоты выявления патогенов наблюдались у пациенток с ХЭ и без ХЭ (24/40 против 14/25). Эти результаты свидетельствуют о противоречивости данных о связи между обнаружением определенных микроорганизмов внутри полости матки и ХЭ. Исходя из этого, основным патофизиологическим процессом при ХЭ является взаимодействие между микроорганизмами и иммунными клетками эндометрия, а не просто присутствие микроорганизмов. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения путей колонизации микроорганизмами полости матки, механизма возникновения и прогрессирования ХЭ [26].

Патогенез

Уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α , повышены в менструальных выделениях женщин с хроническим воспалением в эндометрии. Это повышение провоспалительных цитокинов может повлиять на клеточную миграцию, пролиферацию и апоптоз [2]. Таким образом, по аналогии с другими хроническими воспалительными заболеваниями, ХЭ изменяет распределение и функцию клеток эндометрия, включая иммунные, эпителиальные и стромальные клетки.

В-лимфоциты обнаруживаются в течение всего менструального цикла и находятся в основном в базальном слое, составляя лишь небольшую часть (<1%) всех иммунных клеток в здоровом эндометрии. При ХЭ множество В-лимфоцитов как присутствует в базальном слое эндометрия, так и проникает и скапливается в стромальной области функционального слоя, в железистом эпителии и в просвете желез эндометрия, мигрируя через железистые эпителиальные клетки [27]. Это явление связано с aberrантной экспрессией молекул адгезии и хемокинов, таких как Е-селектин, CXCL1 и CXCL13, которые принимают участие в миграции В-лимфоцитов из кровеносного русла в ткани. Последние данные свидетельствуют о том, что липополисахарид *E. coli* способен индуциро-

вать *in vitro* экспрессию Е-селектина в качестве адгезина, который способствует прохождению В-лимфоцитов через эндотелий микрососудистой системы эндометрия. Кроме того, Е-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активируя молекулы адгезии В-лимфоцитов, и CXCL1 на уровне железистого эндометрия. В этом микроокружении грамотрицательные бактерии в эндометрии вызывают иммунный ответ с миграцией циркулирующих В-лимфоцитов в стромальный компартмент эндометрия [28]. В-клеточная инфильтрация дополнительно может быть связана с наличием плазматических клеток в строме функционального слоя эндометрия [2]. В эндометрии плазматические клетки стромы экспрессируют иммуноглобулины разных классов (IgM, IgA1, IgA1, IgG1 и IgG2), и избыток этих антител может отрицательно влиять на имплантацию эмбриона [1, 29].

Т-лимфоциты сосредоточены в основном в базальных лимфоидных скоплениях и распределены по разным участкам стромы и эпителия. В отличие от Т-лимфоцитов периферической крови две трети Т-лимфоцитов эндометрия представлено CD8⁺ клетками [27]. Естественные киллерные клетки (NK) эндометрия характеризуются CD16⁻CD56^{bright} фенотипом в отличие от CD16⁺CD56^{dim} NK-клеток в периферической крови. Поскольку CD16⁻CD56^{bright} NK-клетки обладают низкой цитотоксичностью и их количество увеличивается до 30–40% клеток в стромальном компартменте эндометрия в поздней секреторной фазе, считается, что они играют важную роль в успешной имплантации. Недавние исследования показали, что субпопуляция CD16⁻CD56^{bright} или CD16⁻CD56⁺ NK-клеток уменьшается с увеличением количества CD3⁺ клеток в эндометрии матки у пациенток с ХЭ, что может быть тесно связано с нарушением его рецептивности [2].

Сообщалось, что у женщин с ХЭ изменялась сократительная способность матки как в перiovуляторной, так и в средней лютеиновой фазе, и было высказано предположение, что хронический воспалительный процесс в эндометрии может влиять на сократительную способность, поскольку изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и спектра паракринных факторов в эндометрии, по-видимому, влияют на синхронные сокращения эндометрия и миометрия, включая переходную зону [30]. Физиологически в пролиферативной фазе наблюдаются антеградные сокращения от дна до шейки матки, что способствует удалению менструальных выделений, за которым следуют перiovуляторная и лютеиновая фазы, когда преобладают ретроградные сокращения от шейки до дна матки, способствующие миграции сперматозоидов в маточные трубы. При наличии воспаления в эндометрии частота ретроградной сократимости маточных труб уменьшается в 3,3 раза [1]. Эта «измененная перистальтика», вызванная ХЭ, приводит, по крайней мере, к частичному снижению фертильного потенциала и способствует развитию таких симптомов как тазовая боль и дисменорея.

Фиброз матки, который может привести к полной облитерации внутриматочной полости, является тяжелым состоянием, существенно снижающим фертильность. Предполагается, что хроническое воспаление способствует развитию и рецидивированию синдрома Ашермана. Согласно полученным данным, ХЭ был диагностирован у 46,28% пациенток с умеренными и тяжелыми внутриматочными спайками на основании ИГХ исследования образцов эндометрия [31]. В настоящее время механизм возникновения и рецидива внутриматочных синехий неясен. При ХЭ в эндометрии выявляются дисбаланс гомеостаза фиброобразования, нарушение кровообращения и изменение местного иммунитета, увеличение выработки цитокинов, что приводит к фиброзу и хронической гипоксии тканей, усилению воспаления. В частности, активируется сигнальный путь TGF-β1, который участвует в модуляции заживления ран и восстановления тканей и считается классическим в формировании фиброза [32]. TGF-β1 может ингибировать деградацию внеклеточного матрикса, выступая антагонистом MMP-9, протеолитического фермента, способного разлагать компоненты внеклеточного матрикса, уменьшая, таким образом, его отложение [31].

Для успешной имплантации и наступления беременности необходимы адекватная пролиферация и дифференцировка эндометрия, регулируемые половыми стероидными гормонами, а также участие иммунных клеток, медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины, и других эндометриальных факторов. В случае ХЭ эти процессы и продукция соответствующих молекул нарушаются. Экспрессия Ki-67 – ядерного маркера пролиферации клеток, BCL2 и BCL2-ассоциированного белка X (BAX, регулятор апоптоза) повышена [1]. В экспериментальном исследовании было показано, что хроническое воспаление эндометрия модифицирует децидуализацию посредством aberrантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Так, культивируемые стромальные клетки эндометрия, полученные у пациенток с диагнозом «хронический эндометрит», после индукции децидуализации *in vitro* воздействием эстрадиола и прогестерона секретировали значительно меньше пролактина и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 (IGFBP1), по сравнению с группой пациенток без диагноза ХЭ. При этом количество стромальных клеток эндометрия через 13 дней после индукции децидуализации было достоверно выше у пациенток с хроническим воспалением в эндометрии. Таким образом, в условиях ХЭ усиливается пролиферация стромальных клеток, но снижается уровень их дифференцировки, что нарушает процесс децидуализации *in vitro* и ослабляет действие прогестерона на стромальные клетки (индукция устойчивости к прогестерону). Данные результаты объясняют, как именно хроническое воспаление в эндометрии нарушает процесс децидуализации и, следовательно, негативно

влияет на имплантацию и наступление беременности [33]. В другом исследовании сравнивалась экспрессия 25 генов, кодирующих белки, участвующие в воспалении, пролиферации и апоптозе в эндометрии, с помощью ПЦР в реальном времени в интервале имплантации у 16 женщин с гистероскопически и гистологически диагностированным ХЭ и 10 здоровых женщин без эндометрита. Результаты исследования показали, что эндометриальная экспрессия некоторых генов значительно изменена. В частности, обнаружена повышенная экспрессия генов белков IGFBP1, BCL2 и BAX, в то время как экспрессия генов интерлейкина-11 (IL-11), хемокина, лиганда 4 (CCL4), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и каспазы 8 (CASP8) была снижена. Таким образом, увеличение экспрессии IGFBP1 и снижение экспрессии IGF1 в эндометрии с наличием воспалительного процесса могут привести к неблагоприятным условиям для имплантации и развития эмбриона [1].

При ХЭ возможно изменение выработки цитокинов, нарушение функции и состава популяции лейкоцитов эндометрия, что приводит к измененной секреции паракринных факторов, принимающих участие в адекватной рецептивности эндометрия. Как сообщалось ранее, снижение продукции IL-11 эпителиальными и стромальными клетками может привести к нарушению регуляции трофобластической инвазии, что, в свою очередь, приводит к бесплодию. Также более низкая активность CCL4 при ХЭ может привести к уменьшению рекрутирования NK-клеток и макрофагов, что объясняет наблюдаемое уменьшение уровня имплантации у данной когорты пациенток. Кроме того, подавление BCL2 и CASP8, связанное с повышением регуляции BAX, вызывает резистентность клеток эндометрия к апоптозу и нарушает правильный процесс имплантации [1].

Хронический эндометрит и повторные неудачи имплантации

Данные о влиянии хронического воспаления эндометрия на имплантацию все еще остаются противоречивыми, несмотря на результаты приведенных исследований, предполагающих негативное воздействие плазматических клеток, иммуноглобулинов, а также изменений в генах, кодирующих белки, участвующих в воспалительной реакции, пролиферации и апоптозе.

Bouet et al. (2016) опубликовали проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 46 женщин с ПНИ, определяемой как неспособность достичь беременности после переноса трех эмбрионов хорошего качества в свежем или замороженном виде в цикле женщинам в возрасте до 35 лет или четырех эмбрионов хорошего качества женщинам старше 35 лет. ХЭ был подтвержден иммуногистохимически (ИГХ) и диагностирован в 14% случаев [34].

Используя несколько иную методологию, другие исследователи ретроспективно изучили 33 женщины, опре-

делив ПНИ как неспособность достичь беременности после двух циклов ЭКО с переносом по крайней мере одного эмбриона хорошего качества. Диагноз «хронический эндометрит» также был подтвержден при ИГХ исследовании. Авторы сообщили о наличии хронического воспаления эндометрия в 30,3% случаев [35].

В более широком когортном анализе Cicinelli et al. (2015) включили в исследование пациенток моложе 40 лет с нормальным кариотипом, адекватно отвечавших на стимуляцию овуляции. Повторные неудачи имплантации авторы определяли как неспособность достичь беременности после переноса по меньшей мере шести эмбрионов хорошего качества в трех или более предшествующих циклах ЭКО или ЭКО/ИКСИ. Диагноз «хронический эндометрит» был подтвержден морфологически. Согласно анализу данных, ХЭ диагностирован методом гистероскопии в 66% случаев, гистологическим анализом в 57,5%. Более высокая частота выявления может быть объяснена либо опытом патолога и гистероскописта в отношении диагностики ХЭ, либо предвзятостью выбора женщин с подозрением на ХЭ [36].

Следует отметить, что в обоих исследованиях авторы лечили пациенток антибиотиками. Что касается репродуктивных результатов, Cicinelli et al. (2015) [36] обнаружили, что частота живорождения у пациенток, позитивно отреагировавших на терапию антибиотиками, составила 61%, в то время как у пациенток, не реагировавших на нее, частота живорождения была всего 13%. В исследовании, проведенном Johnston-MacAnanny et al. (2010), показано, что у пациенток с ХЭ и положительным ответом на антибиотикотерапию увеличилась частота наступления беременности, хотя она была ниже, чем у здоровых женщин [35]. Эти различия в результатах, вероятно, могут быть связаны с другими нераспознанными нарушениями в эндометрии, коррекция которых не решалась с помощью антибиотиков.

В целом оба исследования предполагают, что ХЭ оказывает негативное влияние на восприимчивость эндометрия и адекватный ответ на антибактериальную терапию может значительно улучшить репродуктивные результаты, как это было подтверждено в недавнем систематическом обзоре и метаанализе [37]. Тем не менее диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия также могут играть положительную роль [38]. С одной стороны, гистероскопия может физически удалить бактериальные биопленки, участвующие в патогенезе ХЭ, а с другой – биопсия эндометрия и последующий процесс его восстановления могут способствовать секреции цитокинов и факторов роста в эндометрии, участвующих в имплантации эмбрионов [1, 39, 40].

Хронический эндометрит и повторные потери беременности

По данным Европейского и Американского обществ по репродукции человека (ESHRE и ASRM), ППБ определяется как потеря двух или более, даже не последо-

вательных, беременностей, наступающих до 20 недель гестации [41].

В проведенных исследованиях ХЭ с помощью ИГХ был диагностирован всего у 9,3% пациенток с ППБ. Используя тот же подход, другие авторы сообщали о распространенности ХЭ у 42,9% женщин с ППБ. В исследовании 395 женщин с двумя или более выкидышами до 10-й недели или по крайней мере с одной потерей беременности после 10 недель гестации распространенность ХЭ, подтвержденная с помощью биопсии эндометрия, соответствовала 9%. В литературе имеются данные об увеличении частоты живорождения с 7% до лечения до 56% после приема антибиотиков в течение двух недель [1].

Bouet et al. (2016) опубликовали проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 53 женщины с двумя или более необъяснимыми потерями беременности в сроках до 14 недель гестации. Авторы выявили распространенность ХЭ на уровне 27%, подтвержденную ИГХ [34].

Обсервационное исследование «случай–контроль» было проведено у 107 женщин с двумя или более выкидышами до 20-й недели гестации. В этом исследовании распространенность ХЭ варьировала от 13% до 56% по результатам ИГХ [42]. Авторы также обнаружили тенденцию к более высокой частоте потери беременности у женщин с нелеченым ХЭ по сравнению с пациентками без ХЭ.

Клинические проявления и диагностика

Хронический эндометрит, как правило, протекает бессимптомно или имеет неспецифические клинические проявления, такие как хроническая тазовая боль, АМК, диспареуния, выделения из влагалища, вагинит, рецидивирующий цистит [13, 43].

Современные данные подтверждают, что ультразвуковая и гистеросальпингография недостаточно эффективны для выявления ограниченных внутриматочных поражений. Вместо перечисленных выше методов в этих случаях можно использовать гистероскопию, которая, по оценке некоторых исследователей, может диагностировать такой процесс с частотой от 11% до 45% [44].

Гистероскопию применяют для выявления визуальных признаков воспаления эндометрия, на основании этого были предприняты попытки диагностировать с ее помощью ХЭ. Cicinelli et al. (2019) предложили следующие гистероскопические критерии: гиперемия (усиленный сосудистый рисунок), «клубничный аспект» (обширный гиперемированный эндометрий с белыми точками), стромальный отек (бледный утолщенный эндометрий в пролиферативной фазе) и микрополипы (небольшие внутриматочные новообразования размером <1 мм с отчетливыми соединительнотканными сосудистыми ножками), эндометриальные геморрагические пятна (очаговые красные участки эндометрия с резкими и нечеткими границами). Позиция этой

группы исследователей заключается в том, что ХЭ диагностируется по наличию по крайней мере одного признака, также авторы сообщили о высокой чувствительности и специфичности гистероскопии в выявлении ХЭ [13, 44]. Таким образом, гистероскопическая диагностика ХЭ не всегда согласуется с гистологическим диагнозом. Следовательно, хотя гистероскопия может быть полезной, ее следует использовать только для облегчения гистологической диагностики ХЭ. Действительно, гистероскопия в совокупности с биопсией имеет благоприятную прогностическую ценность для диагностики внутриматочного воспаления и считается лучшим методом диагностики различных внутриматочных нарушений [13].

Тем не менее неспецифическая симптоматика и недостаточная информативность существующих неинвазивных методов диктуют необходимость выполнения биопсии эндометрия, являющейся золотым стандартом диагностики ХЭ [1]. Несмотря на это, неудивительно, что метод встречает сопротивление со стороны пациенток и врачей, предпочитающих использовать менее инвазивные способы диагностики и лечения заболеваний. Следовательно, разработка методик с достаточной диагностической ценностью и малой инвазивностью могла бы стать приемлемым решением для всех [13].

Гистологический диагноз «хронический эндометрит» ставят при идентификации плазматических клеток в строме эндометрия [1]. В дополнение к ним также могут выявляться высокая пролиферативная активность стромальных клеток, диссоциация между созреванием эпителия и стромы и выраженная прецидуальная реакция. Плазматические клетки обычно крупнее, с эксцентричным ядром в обильной базофильной цитоплазме. Общая форма клетки, как правило, напоминает клин или комету, хроматин выражен в виде «колеса со спицами» или «циферблата часов» [2]. Хотя такие патологические признаки могут быть подтверждены с помощью окраски гематоксилином и эозином, даже опытным патологам трудно обнаружить плазматические клетки в эндометрии из-за инфильтрации моноцитов, митозов стромальных клеток, появления плазматоидных стромальных клеток и предраковой реакции, которые морфологически трудно различимы. Использование методов ИГХ для выявления синдекана 1 (CD138), протеогликана поверхности плазматических клеток и кератиноцитов обеспечивает более точную диагностику ХЭ.

Группа исследователей обнаружила, что из 47 случаев только в семи диагнозах ХЭ было поставлено на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, тогда как еще в 13 случаях ХЭ был выявлен методом ИГХ с антителами к CD138. Более того, другими авторами показана значительно более высокая частота выявления ХЭ с помощью ИГХ на CD138 в сравнении с окрашиванием гематоксилином и эозином (56% против 13%). Частоту ложноположительных результатов можно снизить с помощью проведения ИГХ исследования на CD138,

поскольку мононуклеарные и плазмацитоидные стромальные клетки могут быть ошибочно засчитаны как плазматические клетки после окрашивания гематоксилином и эозином [2]. Несмотря на всеобщее признание ИГХ метода обнаружения плазматических клеток в качестве золотого стандарта, международные диагностические критерии для ХЭ еще не установлены. Во-первых, не существует стандартизированной методики иммуноокрашивания образцов эндометрия на CD138 – способа и продолжительности демаскировки антигена, выбора антител и их концентрации, времени инкубации и т.д. Во-вторых, нет единых диагностических критериев в отношении плотности плазматических клеток в ограниченных областях. Фактически, некоторые исследователи считают, что одной плазматической клетки в строме эндометрия достаточно для постановки диагноза, а другие полагают, что требуется более пяти плазматических клеток, по крайней мере, в одном из трех срезов [30]. В-третьих, локализация хронического воспаления в матке является еще одной проблемой. Участок забора материала и объем собранной ткани могут влиять на обнаружение плазматических клеток.

Нестандартизированные протоколы ИГХ исследования приводят к разным результатам количественного определения плотности плазматических клеток, а неоднозначность критериев ХЭ – к различию показателей его распространенности даже в исследованиях аналогичного типа. Это может быть одной из основных причин несовпадения данных о распространенности ХЭ у пациенток с бесплодием [2]. Тем не менее гистологическое подтверждение наличия множественных плазматических клеток в строме эндометрия считается наиболее надежным методом диагностики, однако очень важно установить общепринятое определение «истинного хронического эндометрита» и единые критерии его диагностики [45].

Лечение

Оральное применение антимикробных препаратов на сегодняшний день является золотым стандартом лечения ХЭ. Для этой цели предложен широкий спектр антибиотиков, таких как доксициклин, цiproфлоксацин, метронидазол, офлоксацин, амоксициллин, клавуланат, джозамицин и миноциклин [46].

Доксициклин, антибиотик широкого спектра действия, является стандартной терапией ХЭ. Kitaaya et al. (2017) сообщили, что 92,3% пациенток с ХЭ и ПНИ (108/117) были вылечены доксициклином (200 мг/сут в течение 14 дней). Дополнительное лечение с использованием комбинации офлоксацина (400 мг/сут в течение 14 дней) и метронидазола (500 мг/сут в течение 14 дней) вылечило оставшихся восьмерых из девяти пациенток. В целом показатель выздоровления составил 99,1% (116/117) [47].

Cicinelli et al. (2015) лечили бесплодных пациенток с ХЭ и ПНИ антибиотиками системно, схемами в соответствии с микробными профилями их эндо-

метрия. Пациентки с положительной реакцией на грамтрицательные и грамположительные бактерии получали цiproфлоксацин (1000 мг/сут в течение 10 дней) и амоксициллин + клавуланат (2 г/сут в течение 8 дней), соответственно. Пациенток с *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum* лечили джозамицином (2 г/сут в течение 12 дней) и миноциклином (200 мг/сут в течение 12 дней) при резистентном заболевании. Комбинация цефтриаксона (250 мг, однократная доза, внутримышечная инъекция), доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг/сут в течение 14 дней) вводилась пациенткам с отрицательными посевами. Хотя 28% пациенток с ХЭ (17/61) были, по данным гистопатологического исследования, излечены после первого курса антибиотиков, 23% пациенток (14/61) и 25% (15/61) выздоровели после второго и третьего курса антибиотиков, соответственно. Таким образом, ХЭ сохранялся лишь у 25% пациенток (15/61) после трех последовательных курсов лечения антибиотиками. Эти результаты указывают на эффективность пероральной терапии антибиотиками при ХЭ [36].

Эффективность перорального приема антибиотиков с целью лечения бесплодия на фоне ХЭ активно изучается. Cicinelli et al. (2015) провели ретроспективное исследование и сообщили, что ЧКБ и частота живорождения у пациенток с ЭКО, леченных антибиотиками, были значительно выше, чем у пациенток с персистирующим нелеченым ХЭ (65% против 33% и 60,8% против 13,3%, соответственно) [36].

Напротив, Vitagliano et al. (2018) в проведенном систематическом обзоре и метаанализе влияния терапии ХЭ на исход ЭКО у женщин с ПНИ пришли к выводу, что женщины, получающие антибактериальную терапию, не демонстрируют какое-либо преимущество по сравнению с пациентками, не получавшими такое лечение. Данные литературы также указывают на отсутствие существенной корреляции между антибиотикотерапией и положительными результатами ЭКО [37].

Консенсус о том, что пероральное введение антибиотика не улучшает исходы ЭКО, подталкивает исследователей к поиску новых альтернативных путей решения этой проблемы [25]. В одном из исследований, направленных на изучение эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток эндометрия (энМСК) в группе женщин с тонким эндометрием, отсутствием или гипочувствительностью к эстрогену и ПНИ, авторы наблюдали, что в подгруппе с фоновым хроническим воспалением эндометрия энМСК смогли нормализовать изменения в популяции лейкоцитов у четырех из восьми пациенток (50%). В результате указанной терапии эти женщины забеременели и родили живых детей. Среди оставшихся четырех пациенток с хроническим эндометритом у троих имела место повторная потеря беременности [48]. Существуют отдельные работы по использованию богатой тромбоцитами плазмы (БТП) для лечения различных заболеваний,

в том числе ПНИ на фоне ХЭ. БТП получают путем центрифугирования периферической крови с целью достижения высокой концентрации тромбоцитов, обогащенных цитокинами, гормонами, хемоаттрактантами стволовых клеток и т.д. Тромбоциты содержат многочисленные факторы роста, играющие важную роль в контроле воспаления, регенерации тканей, активации ангиогенеза, усилении анаболизма, а также миграции, дифференцировке и пролиферации клеток [49]. В одном из опубликованных клинических случаев описывается применение БТП для лечения ПНИ у женщины с гистологически подтвержденным ХЭ. После лечения антибиотиками пациентке провели новый перенос эмбриона, закончившийся очередной потерей беременности. После второго курса антибиотикотерапии все диагностические процедуры подтвердили стойкий ХЭ. Пациентка перенесла внутриматочное лечение аутологичной БТП с последующим переносом эмбриона. Диагностические процедуры подтвердили отсутствие признаков ХЭ, а перенос эмбриона привел к беременности двойней и последующим родам, из чего авторы работы сделали заключение, что БТП можно использовать в качестве терапии ХЭ первой линии, особенно для пациенток, которые не реагируют на антибиотикотерапию [46].

Заключение

Хронический эндометрит – это состояние, связанное с нарушением физиологического баланса между микроорганизмами и иммунной системой в эндометрии, распределения лимфоцитов, вовлеченных в имплантацию эмбрионов, и в конечном счете восприимчивости эндометрия вследствие неадекватной секреции различных цитокинов.

В большинстве случаев хронического эндометрита выраженные клинические проявления отсутствуют. Неспецифичность симптомов, необходимость выполнения биопсии эндометрия для подтверждения диагноза и отсутствие общепринятых диагностических критериев для ХЭ затрудняют оценку его действительной распространенности. Считается, что основной причиной развития хронического эндометрита являются микроорганизмы, но конкретные механизмы развития заболевания до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Хроническое воспаление в эндометрии связано с неблагоприятными репродуктивными исходами, в том числе неудачей имплантации и повторной потерей беременности. Предполагаемые патогенетические пути многочисленны: изменения в популяциях иммунокомпетентных клеток в эндометрии, выработка провоспалительных цитокинов, негативное влияние на децидуализацию эндометрия. Связь между хроническим эндометритом и бесплодием, повторной имплантационной недостаточностью и повторной потерей беременности лишь не так давно стала предметом активного изучения.

Гистероскопическая диагностика, к сожалению, не всегда согласуется с гистологическим диагнозом, однако в совокупности с биопсией может иметь высокую прогностическую ценность для диагностики хронического эндометрита.

Лечение хронического эндометрита антибиотиками, по данным ряда исследований, улучшает частоту имплантации и снижает частоту выкидышей, но в настоящее время четко спланированных проспективных исследований, подтверждающих эти выводы, недостаточно. Необходимы поиск и разработка новых альтернативных способов лечения данного заболевания.

Литература/References

1. *Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J.* Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250–6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.
2. *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(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937.
3. *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. pii: S1553-4650(19)30380-2. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
4. *Hoyer BF, Radbruch A.* Protective and pathogenic memory plasma cells. *Immunol Lett.* 2017;189:10–2. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.04.014.
5. *Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T.* Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
6. *Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A et al.* The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014;9(2):e88354. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.
7. *Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC et al.* Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289–95.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
8. *Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS.* Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–92. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
9. *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(1):78–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.
10. *Савельева Г.М., Михалев С.А., Коноплянников А.Г., Михалева Л.М., Бабиченко И.И., Болтовская М.Н.* Хронический эндометрит – показания для предгравидарной подготовки. *Клиническая практика.* 2018;9(2):36–41. *Savelyeva GM, Mikhalev SA, Konoplyannikov AG, Mikhaleva LM, Babichenko II, Boltovskaya MN.* Chronic endometritis is an indication for pregravid preparation. *Clinical practice.*

- 2018;9(2):36–41 (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract.09236-41.
11. Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпазян Н.К., Вандышева Р.А., Лологаева М.С., Нурахова Е.А. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2019;25(2):93–99. *Mikhalev SA, Babichenko II, Shakhpazyan NK, Vandysheva RA, Lologaeva MS, Nurakhova EA et al.* Role of urogenital infection in the development of preterm delivery. *Reproduction problems.* 2019;25(2):93–99 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20192502193.
 12. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(1):e12597. DOI: 10.1111/aji.12597.
 13. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi 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):116–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
 14. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1):e12782. DOI: 10.1111/aji.12782.
 15. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, 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(5):832–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
 16. Михалев С.А., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Черников В.П. Ультроструктурные особенности маточноплацентарной области на раннем сроке беременности с урогенитальной инфекцией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015;23(2):11–18. *Mikhalev SA, Mikhaleva LM, Barkhina TG, Chernikov VP.* Ultrastructural features uteroplacental region in early pregnancy with urogenital infections. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald.* 2015;23(2):11–18 (In Russ.).
 17. Vitagliano A, Saccardi C, Litta PS, Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6):e12758. DOI: 10.1111/aji.12758.
 18. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346–50. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.01.012.
 19. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Bar-coded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res.* 2016;8(3):1581–92.
 20. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208.
 21. 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(1):875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.
 22. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, Glavind J, Ramsing M, Kim CJ et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):102–8. DOI: 10.1111/aogs.12296.
 23. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108–15. DOI: 10.1159/000223819.
 24. Campos GB, Marques LM, Rezende IS, Barbosa MS, Abrão MS, Timenetsky J. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):549–60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009.
 25. 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.
 26. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
 27. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015;15(1):16–26. DOI: 10.4110/in.2015.15.1.16.
 28. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13–22. DOI: 10.1111/aji.12438.
 29. Bortnick A, Murre C. Cellular and chromatin dynamics of antibody-secreting plasma cells. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2016;5(2):136–49. DOI: 10.1002/wdev.213.
 30. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
 31. Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(5):1002–1010.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006.
 32. Zhu HY, Ge TX, Pan YB, Zhang SY. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion. *Chin Med J.* 2017;130(22):2732–37. DOI: 10.4103/0366-6999.218013.
 33. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):16. DOI: 10.1186/s12958-017-0233-x.
 34. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent

- pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
35. *Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA.* Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437–41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
36. *Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U et al.* Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015; 30(2):323–30. DOI: 10.1093/humrep/deu292.
37. *Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E et al.* Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
38. *Elbareg AM, Essadi FM.* Impact of routine hysteroscopy (HS) prior to intrauterine insemination (IUI) on pregnancy rates (PR) among infertile couples at Al-Amal Hospital, Misurata, Libya. *J Pregnancy Reprod.* 2017;1:1–4. DOI: 10.15761/JPR.1000121.
39. *Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X et al.* Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
40. *Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, Gizzo S, Vitale SG, Laganà AS et al.* Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2018;109(1):84–96.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.021.
41. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103–11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
42. *McQueen DB, Peretto CO, Hazard FK, Lathi RB.* Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
43. *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;79(6):22–29. *Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, Babichenko II, Vandysheva RA.* Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Archive of pathology.* 2017;79(6):22–29 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779622-29.
44. *Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, 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.
45. *Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, Phan TG, Kurosaki T.* Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev.* 2018;283(1):138–49. DOI: 10.1111/imr.12640.
46. *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):515–21. DOI: 10.21873/invivo.11504.
47. *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(5):e12719. DOI: 10.1111/aji.12719.
48. *Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M et al.* 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.
49. *Reghini MF, Ramires Neto C, Segabinazzi LG, Castro Chaves MM, Dell’Aqua Cde P, Bussiere MC et al.* Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology.* 2016;86(2):516–22. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.01.029.

Информация об авторах

Мекан Рахимбердыевич Оразов – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека.

Павел Александрович Семенов – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Author information

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Peoples’ Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Human Morphology, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Pavel A. Semenov – Resident, Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Peoples’ Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2775-9362>