

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – ЗАТЯНУВШАЯСЯ ДИСКУССИЯ

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова<sup>1</sup>, Татьяна Георгиевна Траль<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> gulyatolibova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

<sup>2</sup> ttg.tral@yandex.ru, <https://orcid.org/orcidID/0000-0001-8948-4811>

### Аннотация

**Введение.** Хронический эндометрит (ХЭ) является одним из важнейших факторов, приводящих к снижению фертильности у женщин. Затянувшаяся дискуссия о наличии данной нозологии в клинической практике на протяжении более 100 лет не позволяет установить истинную частоту ХЭ у женщин репродуктивного возраста. На современном этапе в связи с неблагоприятной демографической ситуацией, как в РФ, так и во многих странах, изучение ХЭ, как одной из главных детерминант нарушения морфофункционального состояния эндометрия является актуальным. **Цель исследования** – определение современного состояния проблемы верификации ХЭ при бесплодии, репродуктивных потерях и неэффективных циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). **Материал и методы.** Источниками информации послужили публикации из баз данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и в российских профильных журналах, относящихся к акушерству и гинекологии, а также патологической анатомии в период с 2013 по 2022 г. **Результаты и обсуждение.** Анализ литературы показал, что ХЭ является причиной бесплодия, невынашивания беременности и неэффективных протоколов ВРТ и приводит к патологии регенеративного потенциала и снижению эндометриального резерва. Несмотря на доказанность негативного влияния ХЭ на репродуктивную функцию женщины, на современном этапе дискуссия относительно диагностических подходов к данной нозологии продолжается. Использование гистологического метода исследования, как основного и общедоступного метода диагностики состояния эндометрия не всегда позволяет верифицировать ХЭ, что диктует необходимость и целесообразность применения высокотехнологичных методов для подтверждения и уточнения степени выраженности патологического процесса. **Заключение.** Единый алгоритм диагностики ХЭ у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности, неэффективных циклов вспомогательных репродуктивных технологий и квалифицированный подход к морфологической диагностике состояния эндометрия, стандартизация диагностики ХЭ, грамотная интерпретация данных иммуногистохимического исследования позволяют подобрать патогенетически обоснованную терапию, нацеленную на реабилитацию репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, репродуктивные потери, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование.

**Для цитирования:** Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):142-152. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>.

© Толибова Г.Х., Траль Т.Г., 2023

© Tolibova G.Kh., Tral T.G., 2023

**CHRONIC ENDOMETRITIS: A PROTRACTED DISCUSSION**Gulruhsor Kh. Tolibova<sup>1</sup>, Tat'jana G. Tral<sup>2</sup><sup>1,2</sup>Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>*gulyatolibova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>*<sup>2</sup>*ttg.tral@yandex.ru, [https://orcid.org/orcid ID 0000-0001-8948-4811](https://orcid.org/orcid%20ID%200000-0001-8948-4811)***Abstract**

**Introduction** Chronic endometritis is one of the most important factors leading to reduced fertility in women. The protracted discussion about the presence of this nosology in clinical practice for more than 100 years does not allow to establish the true frequency of chronic endometritis in women of reproductive age. At the present stage, due to the unfavorable demographic situation both in the Russian Federation and in many countries, the study of chronic endometritis, as one of the main determinants of the lesions of the morphological and functional state of the endometrium, is relevant. **The purpose** of the study is to determine the current state of the problem of verification of chronic endometritis in women with infertility, reproductive losses and repeated failure of assisted reproductive technologies (ART). **Materials and methods** The sources of information were publications from the databases PubMed, Google Scholar, elibrary.ru and Russian medical journals in the field of obstetrics and gynecology, as well as pathological anatomy in the period from 2013 to 2022. **Results and discussion** An analysis of the literature showed that chronic endometritis is the cause of infertility, miscarriage and ineffective ART protocols and leads to decrease of the regenerative potential and endometrial reserve. Despite the evidence of the negative impact of chronic endometritis on the reproductive function, at the present stage, the discussion regarding diagnostic approaches to this nosology continues. The use of the histological method of research, as the main and available method for diagnosing the state of the endometrium, is not always allow to verify chronic endometritis, which dictates the need of using high technological methods to confirm and clarify the severity of the pathological process. **Conclusion** A unified algorithm for diagnosing chronic endometritis in patients with infertility, miscarriage, ineffective ART cycles and a qualified approach to the morphological diagnosis of the state of the endometrium, standardization of the diagnosis of chronic endometritis, and competent interpretation of immunohistochemical data make it possible to select a pathogenetically substantiated therapy aimed at the rehabilitation of reproductive function.

**Key words:** chronic endometritis, infertility, reproductive losses, histological examination, immunohistochemical examination.

**For citation:** Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: A protracted discussion. Ural medical journal 2023;22(2):142-152. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных патогенетических детерминант патологии репродуктивной функции женщины является хронический эндометрит (ХЭ), играющий ключевую роль в нарушении морфофункциональных характеристик эндометрия с нарушением циклической трансформации и репродуктивных неудачах [1–5]. Показано, что ХЭ оказывает негативное влияние на репродуктивный потенциал женщины в репродуктивном возрасте 25-40 лет с увеличением частоты выявления первично хронических форм и характеризуется высокой вариабельностью разброса данных: при бесплодии выявляется в 2,8–56,8%, повторных неудачах имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в 14–67,5%, при привычном невынашивании беременности частота выявления ХЭ составляет от 9,3 до 70%, что свидетельствует о неоднозначных и нестандартизированных подходах к клинической и морфологической диагностике данной патологии [6–15].

Следует отметить, что на протяжении длительного времени предметом дискуссии была правомерность формулировки «хронический эндометрит», противники которой апеллировали к отсутствию формальных критериев констатации хронического воспалительного процесса при ежемесячном циклическом отторжении ткани эндометрия и стерильности полости матки [16–18].

В то же время, в 1975 году ХЭ, как нозология был включен в международную классификацию болезней IX (МКБ IX), а затем в МКБ X пересмотра (N71.1 Хронические воспалительные болезни матки), и в международную Классификацию болезней XI пересмотра (переходный период до 2026 г.), «хронический эндометрит» представлен кодом GA01.10. Таким образом, дискуссия о существовании ХЭ, как отдельной нозологии должна быть закрыта.

К сожалению, следует отметить, что вековая дискуссия о наличии ХЭ и его роли при бесплодии и репродуктивных потерях, отсутствие единого клиничко-морфологического алгоритма диагностики не позволяет выяснить истинную частоту данной патологии, что, несомненно, ведет к разным подходам в обследовании и ведении пациенток с патологией репродуктивной функции. Несмотря на доказанность факта не только наличия, но и влияния хронического эндометрита на репродуктивный потенциал женщины необходимо констатировать, что эндометрий, так и остается недооцененным звеном репродукции.

Цель исследования – определение современного состояния проблемы верификации хронического эндометрита при бесплодии, репродуктивных потерях и неэффективных циклах вспомогательных репродуктивных технологий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками информации послужили публи-

кации в свободном доступе из баз данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и в российских профильных журналах, относящихся к акушерству и гинекологии, а также патологической анатомии в период с 2013 по 2022 г., а также учебные пособия. Были использованы только полнотекстовые статьи, метаанализы и обзоры.

Поисковые слова: «хронический эндометрит у человека» в сочетании с одномоментным использованием нескольких терминов «бесплодие», «вспомогательные репродуктивные технологии», «гистологическое исследование», «CD138», «фиброз в эндометрии», «апоптоз в эндометрии», «морфологическая диагностика», «chronic endometritis», «infertility», «ART», «apoptosis in the endometrium», «fibrosis in the endometrium», «morphological diagnostics», «histological examination». Всего было проанализировано 445 источников из PubMed, 967 – из Google Scholar, 1318 – из elibrary.ru. Выбранные литературные данные были проанализированы, систематизированы. В обзор вошли научные материалы, наиболее полно отражающие патоморфологические механизмы влияния хронического эндометрита на репродуктивную функцию женщины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные клинические и морфологические исследования доказывают ключевую роль ХЭ при бесплодии, неразвивающейся беременности, невынашивании беременности и повторных неудачах протоколов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [19–25].

Хронический эндометрит влияет на все структурно-функциональные звенья эндометрия. Основной проблемой при ХЭ является не просто наличие факта присутствия патологического агента в эндометрии, а длительность течения заболевания, распространенность повреждения ткани, локальные перестройки иммунной системы и специфические морфофункциональные изменения [26–28]. Проникновение в базальный слой эндометрия патологических агентов влечет за собой изменение цитокинового статуса, что активирует миграцию иммунных клеток в зону воспаления, пролиферацию и апоптоз. Приоритетными клетками иммунной защиты эндометрия являются В-клетки лимфоидных фолликулов базального слоя, составляющие менее 1% всей популяции клеток в непатологическом эндометрии человека [29, 30]. В патологических условиях в очаг воспаления привлекаются и циркулирующие В-лимфоциты, при этом продуцируемые В-лимфоцитами (IL-6, IL-10, GM-CSF и IL-17) способствуют хронизации воспалительных изменений в эндометрии, а сами В-лимфоциты в последующем дифференцируются в плазмциты, обладающие секреторной активностью противовоспалительных с преимущественной концентрацией в базальном слое, в котором в

норме они не выявляются [31–34].

В патологических условиях в очаг воспаления привлекаются и циркулирующие В-лимфоциты, способные синтезировать IL-6, IL-10, GM-CSF и IL-17 и потенцировать хронизацию воспалительных изменений в эндометрии. Непосредственно сами В-лимфоциты в последующем дифференцируются в плазмоциты, обладающие секреторной активностью противовоспалительных медиаторов, при этом преимущественная концентрация плазмоцитов происходит в базальном слое, где в норме они не выявляются [31–34].

Кроме В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах базального слоя, в строме и эпителии желез эндометрия присутствует небольшое количество Т-клеток – CD8+ лимфоцитов, количество которых увеличивается при ХЭ, прежде всего, вирусной этиологии с преимущественным перигландулярным скоплением воспалительных инфильтратов, что указывает на противовирусную активность CD8+ Т-лимфоцитов [35–37].

Локальный иммунитет, испытывая длительную антигенную стимуляцию, теряет способность полностью элиминировать инфекционный агент, не смотря на активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, необходимых в том числе для реализации процессов физиологической регенерации эндометрия. Макрофаги и Т-лимфоциты стимулируют пролиферацию и дифференцировку фибробластов эндометрия в фиброциты, способных синтезировать молекулы-предшественники коллагена и эластина, а также гликопротеиды внеклеточного матрикса [38–40]. Патогенез воспаления в тканях при наличии инфекционного агента (бактерий, вирусов) или в ответ на повреждение имеет общие сигнальные пути, обусловленные патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) и молекулярными паттернами повреждения (DAMP), которые активируют Toll-подобные рецепторы (TLR) и инфламмосомы, вызывая и поддерживая длительное воспаление [41] путем гиперэкспрессии факторов роста, протеолитических ферментов, ангиогенных факторов и фиброгенных цитокинов с избыточным синтезом соединительной ткани, развитием фиброза и последующим разрушением гистоархитектоники ткани [42, 43].

Непосредственное токсическое влияние цитокинов и фибропластические изменения в эндометрии при ХЭ нарушают клеточную дифференцировку и секреторную трансформацию через aberrантную экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, индуцирует резистентность к прогестерону [44–48] и привычное невынашивание беременности [49, 50].

Несмотря на доказанную значимость ХЭ в реализации репродуктивной функции со стороны врачей акушеров-гинекологов не всегда уделяется достаточное внимание данной нозологии, что, вероятно, связано с изменением этиологических

факторов в сторону преобладания условно-патогенной флоры и увеличением значимости роли вирусной инфекции, а также атипичностью, малосимптомностью и медленным прогрессированием заболевания [51, 52].

У пациенток с патологией репродуктивной функции выявлено значимое и разнообразное изменение спектра микробиоты полости матки с преобладанием полимикробной этиологии и микст-инфекции в 30–40% случаев [53, 54]. Наиболее часто в эндометрии при ХЭ и патологии репродуктивной функции выявляют бактерии (стрептококки, кишечная палочка, *Enterococcus faecalis* и виды стафилококков), виды микоплазмы/уреаплазмы (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*), виды протей, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. [55, 56]. Ряд авторов постулируют высокую значимость именно герпес-вирусных агентов в генезе бесплодия [57], тогда как у пациенток с привычным невынашиванием беременности патогенная флора представлена чаще вирусно-бактериальными ассоциациями (52,5%) и микст-инфекцией (32,5 %) [58, 59]. Также часто выявляются *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus agalactiae*, что не позволяет определить ведущего возбудителя в патогенезе специфического воздействия и патологического влияния на развивающийся эмбрион [60, 61].

Несмотря на обширную доказательную базу о выявлении патологических агентов в эндометрии зачастую микробиологические пробы эндометрия могут быть стерильными, но иметь морфологические признаки ХЭ разной степени выраженности. Подобные ситуации связаны с последствием влияния первичного агента и формированием вторичных структурных изменений (фиброз, склероз стромы и сосудистого русла) в эндометрии [62–64], а также изменением дисбаланса иммунного микроокружения эндометрия с вторичным иммунодефицитным состоянием даже при отсутствии возбудителя [65, 66].

Общепризнанным является факт, что золотым стандартом в диагностике патологии эндометрия является морфологическое исследование биоптатов эндометрия. В Клинических рекомендациях от 05.03.2019 N 15-4/И/2-1913 «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» написано, что «Биопсия эндометрия с гистологическим исследованием биоптата не должна использоваться в качестве рутинной оценки овуляции и секреторной трансформации эндометрия», при этом в комментариях указано, что «гистологическая оценка состояния эндометрия показана при подозрении на патологические процессы эндометрия (хронический эндометрит, полип, гиперплазия)». Клинические рекомендации от 5 марта 2019 №15-4/И/2 - 1908 «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» регламентируют «оценку состоя-

ния эндометрия: ультразвуковое исследование эндометрия, по показаниям гистероскопия и/или биопсия эндометрия». В приказе от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению «одним из показаний к суррогатному материнству является патология эндометрия «синехии, облитерация полости матки, атрофия матки». Однако в Клинических рекомендациях – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) указано, что «с целью уточнения причины бесплодия не рекомендовано рутинно направлять пациентку на проведение биопсии эндометрия». К сожалению, проведение иммуногистохимического исследования, как дополнительного высокотехнологичного и высокоинформативного метода для верификации диагноза, в клинических рекомендациях и приказах МЗ РФ не отражено.

Несмотря на разноплановые подходы к регламентации биопсии эндометрия у пациенток с патологией репродуктивной функции не определены критерии диагностики состояния эндометрия с точки зрения фазы менструального цикла, а также нет унифицированных требований к оценке эффективности лечения хронического эндометрита.

На протяжении длительного времени в клинической практике была принята морфологическая оценка эндометрия в первую фазу менструального цикла (8-10 день). Сторонники данного подхода мотивировали это низким количеством иммунокомпетентных клеток в эндометрии в норме [67–69]. Наши многолетние исследования доказали, что диагностическая оценка патологии эндометрия в первую фазу цикла не столь информативна, так как не позволяет оценить влияние хронического эндометрита на последующую секреторную трансформацию эндометрия. Кроме того, преимущества исследования эндометрия во вторую фазу менструального цикла связаны со снижением риска травматизации базального слоя эндометрия, наличием возможности для оценки всех звеньев морфогенеза трансформации эндометрий: секреторной трансформации эндометрия, высокой диагностической значимости оценки рецепторного профиля, иммунного профиля, ангиогенеза при наличии достаточного объема материала для проведения комплексного морфологического исследования (гистологического, иммуногистохимического, других видов при необходимости). Кроме того, крайне важно акцентировать внимание на категорическую неприемлемость проведения повторной биопсии эндометрия дважды за один менструальный цикл! [70]

Гистологическое исследование эндометрия не теряет актуальности на протяжении длительного времени и остается высокоинформативным и доступным методом диагностики состояния эндометрия, несмотря на возможности использования омиксных технологий [71, 72]. Рутинное гисто-

логическое исследование является базовым параметром оценки соответствия эндометрия дню менструального цикла относительно дня биопсии, оценки полноценности секреторной трансформации, оценки сосудистого компонента, диагностики хронического эндометрита и фибропластических изменений в эндометрии [73–75], выявления гиперпластической и онкологической трансформации эндометрия.

Необходимо подчеркнуть, что морфологические признаки ХЭ не претерпели изменений и по-прежнему базируются на инфильтрации стромы эндометрия лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, NK-клетками плазмочитами, формировании лимфоидных инфильтратов, склерозе спиральных артерий и стромы, очаговой гиперплазии базального слоя, оказывающих негативное влияние на процесс имплантации эмбриона [76, 77].

Однако, при высокой доступности и неоспоримой эффективности гистологического исследования классические признаки ХЭ не всегда четко верифицируются, что диктует возможность и необходимость проведения высокотехнологичных методов исследования.

Следует признать, что возможность проведения иммуногистохимического исследования в патологоанатомической практике ограничена и обусловлена значительными финансовыми затратами на его реализацию. В таких случаях зачастую биопсийно-операционный материал разделяют и направляют на гистологическое и иммуногистохимическое исследование в разные учреждения. Необходимо отметить, что подобный подход к «разделению материала» категорически недопустим в связи с потерей объема материала и возможным разногласиям при написании заключения. Если лаборатория не имеет возможности проведения иммуногистохимического исследования, проводится гистологическое исследование и после этого готовый парафиновый блок отправляется в лабораторию, где возможно проведение иммуногистохимического исследования. Проведение гистологического исследования является базовым уровнем оценки эндометрия, объективизирующим дальнейшие высокотехнологичные методы диагностики, окончательное заключение при которых формулируется по совокупности гистологического и иммуногистохимического исследований.

В репродуктивной морфологии на современном этапе с целью верификации ХЭ используются различные маркеры. Первые комбинации маркеров (CD16+, CD56+, CD20+, HLA-DR II) для верификации ХЭ хорошо известны и активно использовались для установления аутоиммунного эндометрита, как нозологии, что противоречит данным МКБ X, XI пересмотра.

На сегодняшний день широко распространенным является факт исследования плазмочитов (CD138) в иммуногистохимической диагностике ХЭ.

Однако, исследователи до сих пор не пришли к единому мнению относительно количества клеток для верификации ХЭ. Ряд исследователей предлагают верификации ХЭ при обнаружении 1 клетки, другие предполагают о необходимости верификации более 5 плазмоцитов в поле зрения [78], также было предложено разделить тяжесть ХЭ по количеству выявленных плазмоцитов: 1 степень – до 5 клеток, 2 степень – до 20 клеток, 3 степень – более 20 клеток в 10 полях зрения при увеличении 400 [79].

Особую озабоченность вызывает стремление ряда специалистов основывать верификацию ХЭ на оценке только одного маркера плазматических клеток (CD138+), как «золотого стандарта», что категорически недопустимо. Плазматические клетки могут не идентифицироваться при иммуногистохимическом исследовании вследствие нарушения и незавершенности В-бластической трансформации В-лимфоцитов (CD20+) – предшественников плазмоцитов (CD 138+), при этом клиническая картина (данные УЗИ-исследования, данные полученные при гистероскопии, результаты микробиологического исследования) свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в полости матки. Результаты гистологического исследования биоптата выявляют фиброз стромального компонента и склероз сосудистого русла, наличие мононуклеарных инфильтратов, а при иммуногистохимическом исследовании плазмоциты (CD138+) не выявляются и хронический эндометрит ошибочно не верифицируется. Полученные результаты морфологического исследования в такой ситуации являются необоснованными клинико-морфологическими коллизиями вследствие некорректного подхода к оценке патогенетических механизмов развития и течения хронического воспалительного процесса.

Результаты наших многолетних исследований с применением различных методов морфологической диагностики биоптатов эндометрия позволили подобрать комбинацию провоспалительных маркеров для верификации хронического эндометрита CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20+ (В-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы) и CD138+ (плазмоциты). Подбор единой панели антител для диагностики хронического эндометрита без потери диагностической ценности вне зависимости от фазы цикла позволит унифицировать полученные результаты и устранить разногласия трактовки.

Выбор данной комбинации антител обусловлен тем, что CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) верифицируют клетки, зараженные вирусами или внутриклеточными патогенами; В-лимфоциты (CD20+) играют важную роль в диагностике хронического эндометрита и обострении хронического воспалительного процесса в эндометрии бактериальной этиологии; Т-хелперы (CD4+) осуществляют функцию стимулятора иммунного ответа, имеют обратную связь с количеством CD8+;

плазмоциты (синдекан 1, CD138+) преобразуются из В-лимфоцитов при длительном течении хронического воспалительного процесса в ответ на стимуляцию этиологическим фактором.

На основании подобранной комбинации провоспалительных маркеров нами были разработаны и внедрены в клиническую практику иммуногистохимические критерии степени выраженности хронического эндометрита. Двукратное увеличение каждого маркера из комбинации (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) отражает наличие слабо выраженного хронического эндометрита, 3-х кратное увеличение каждого из маркеров – умеренно выраженного, 5-ти и более кратное увеличение указывает на наличие выраженного хронического эндометрита. Разработанные критерии диагностики степени выраженности хронического эндометрита с применением комплексной комбинации маркеров (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) имеют высокую диагностическую значимость в разные фазы менструального цикла без потери информативности и позволяют верифицировать этиологические факторы хронического эндометрита (вирусные, бактериальные) [80].

Обобщение многолетних результатов нашей работы, которые охватывают на данном этапе более 25 тысяч исследований биоптатов эндометрия, анализ данных отечественной и зарубежной литературы позволяют констатировать, что хронический воспалительный процесс в полости матки служит причиной развития каскада патологических реакций во всех структурных компонентах эндометрия. Изменение баланса цитокинов в эндометрии ведет к стимуляции фиброгенеза и склерозу сосудов эндометрия, нарастающая гипоксия ткани ведет к патологической активации неангиогенеза и по совокупности патологий формируют эндометриальную дисфункцию.

По совокупности комплексного морфологического исследования эндометрия в зависимости от повреждения гистогенетических структур (железы стромы, сосуды) у пациенток с хроническим эндометритом можно условно разделить на 3 варианта прогноза реализации репродуктивного потенциала (А, В, С):

I вариант (А) – гистологическая картина соответствует дням фазы менструального цикла, когда была произведена биопсия эндометрия, верифицируется мононуклеарная инфильтрация стромы. Методом иммуногистохимического исследования экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в обеих гистогенетических структурах (железах и стромальном компоненте) соответствует морфологической картине; выявляются признаки слабо выраженного хронического эндометрита с 2-3 кратным увеличением количества иммунных клеток (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+). Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что данный вариант является самым бла-

гоприятным с клинической точки зрения. Вклад эндометриального фактора в патогенез бесплодия, невынашивания беременности, репродуктивных потерь и неэффективных циклов ВРТ минимален.

II вариант (B) – гистологическая картина соответствует дням фазы менструального цикла или варьирует в пределах одной стадии, отмечается мононуклеарная инфильтрация с формированием крупноочаговых скоплений и/или фолликулоподобных инфильтратов, фибропластические изменения и/или очаговый фиброз стромального компонента. Методом иммуногистохимического исследования экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах соответствует морфологической картине, в стромальном компоненте снижена; верифицируется умеренно выраженный и/или выраженный хронический эндометрит с 3-4 кратным увеличением количества иммунокомпетентных клеток (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+). Вклад эндометриального фактора является существенным и требует внимания со стороны клиницистов.

III вариант (C) – гистологическая картина вариabельна, отмечается мононуклеарная инфильтрация с формированием крупноочаговых скоплений и/или фолликулоподобных инфильтратов, фибропластические изменения и/или фиброз стромального компонента, склероз сосудов. Методом иммуногистохимического исследования экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах зависит от трансформации (пролиферативный, диссоциативный, секреторный эндометрий), в стромальном компоненте экспрессия маркеров снижена. Верифицируется выраженный хронический эндометрит с 5-ти и более кратным увеличением количества иммунокомпетентных клеток (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический эндометрит является клинико-морфологическим диагнозом, однако исто-

рические и современные аспекты его изучения, большое количество публикаций по данной проблеме свидетельствуют о неоднозначных представлениях и диагностических подходах со стороны акушеров-гинекологов и патологоанатомов. Более чем вековая дискуссия о значимости воспалительных изменений в эндометрии у пациенток с патологией репродуктивной функции не закончена и на сегодняшний день. Использование гистологического метода исследования, как основного и общедоступного метода диагностики состояния эндометрия не всегда позволяет верифицировать ХЭ, что диктует необходимость и целесообразность применения высокотехнологичных методов для подтверждения и уточнения степени выраженности патологического процесса.

Единый алгоритм диагностики ХЭ у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности, неэффективными циклами ВРТ с использованием гистологического исследования, как базового параметра оценки эндометрия, иммуногистохимического исследования, иммунофлуоресцентного исследования позволяет верифицировать нарушение морфофункционального состояния эндометрия, а также последствия влияния ХЭ на стероидогенез (рецепторный профиль), иммуногенез (иммунный профиль), ангиогенез и фиброгенез. Эндометриальный фактор является одной из главных детерминант нарушения имплантации, плацентации, неэффективных циклов ВРТ, требует тщательного и всестороннего подхода оценке морфофункционального состояния эндометрия. Квалифицированный подход к морфологической диагностике состояния эндометрия, стандартизация диагностики ХЭ, грамотная интерпретация данных иммуногистохимического исследования позволят подобрать патогенетически обоснованную терапию, нацеленную на реабилитацию репродуктивной функции.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра. Журнал акушерства и женских болезней 2014;63(4):60–68. Tral TG, Tolibova GH. Morphological and immunohistochemical especially of stilled pregnancy the first trimester. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2014;63(4):60–68. (In Russ.).
2. Доброхотова Ю.Э., Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р. с соавт. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы. Гинекология 2016;3:4–8. Dobrokhotova YuE, Dobrokhotova YuE, Bondarenko KR et al. Current view on pelvic inflammatory diseases: a literature review. *Gynecology* 2016;3:4–8. (In Russ.).
3. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
4. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019 Mar 1;25(2):202–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>.
5. Alfer J, Fattahi A, Bleisinger N et al. Endometrial dating method detects individual maturation sequences during the secretory phase. *In Vivo* 2020;34(4):1951–1963. <https://doi.org/10.21873/invivo.11992>.
6. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования. Учебное пособие для врачей. СПб; 2016. 44 с. Tolibova G.H., Tral T.G., Kleshchev M.A. Endometrial dysfunction: algorithm of clinical and morphological research. Tutorial for

- doctors. St. Petersburg; 2016. 44 p. (In Russ.).
7. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: Современные аспекты. Кубанский научный медицинский вестник 2017;24(5):69-74. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>.
  - Radzinsky VE, Petrov YuA, Polina ML. Chronic endometritis: Modern aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin = Kubanskiy nauchnyy medicinskij vestnik* 2017;24(5):69-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>.
  8. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
  9. Liu Y, Chen X, Huang J et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril* 2018;109:832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>.
  10. Sahasrabudhe N, Mobasseri M, Reznik SE et al. Chronic Endometritis and Recurrent Pregnancy Loss. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017;6:55-61. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0189-z>.
  11. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
  12. Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: Изменения основных звеньев иммунитета. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2020(4):26-30.
  - Ozdoeva IM-B, Petrov YuA. Chronic endometritis: Changes in the main links of immunity. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2020(4):26-30. (In Russ.).
  13. Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И. Рациональные методы диагностики типов хронического эндометрита после прерывания беременности у женщин с хроническим пиелонефритом и анемией. Якутский медицинский журнал 2019(1):42. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.65.13>.
  - Hasanova BM, Polina ML, Douglas NI. Rational methods of diagnosis of types of chronic endometritis after termination of pregnancy in women with chronic pyelonephritis and anemia. *Yakut Medical Journal* 2019(1):42. (In Russ.). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.65.13>.
  14. Margulies SL, Dhingra I, Flores V et al. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(6):556-562. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000737>.
  15. Margulies SL, Flores V, Parkash V et al. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;158(1):194-200. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13962>.
  16. Lax SF. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie* 2016;37(6):521-525. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0237-x>.
  17. Tissier H, Carre G, Naud C. Recherches sur la Flore Intestinale des Nourrissons (e' tat Normal et Pathologique). Paris, 1900.
  18. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
  19. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Мирошниченко Л.Е. с соавт. Эндометриальная дисфункция у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием. Уральский медицинский журнал 2016;5:16-21.
  - Voropaeva EE, Kazachkov EL, Miroshnichenko LE et al. Endothelial dysfunction in women with uterine fibroids associated with chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages and infertility. *Ural Medical Journal* 2016;5:16-21. (In Russ.).
  20. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю. с соавт. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Медицинский совет 2018;7:46-49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
  - Manukhin IB, Sementsova NA, Mitrofanova YuYu et al. Chronic endometritis and miscarriage. *Medical advice = Medicinskij sovet* 2018;7:46-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
  21. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. с соавт. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. Архив патологии 2017;79(6):22-29. <https://doi.org/10.17116/patol201779622-29>.
  - Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA et al. Clinical and morphological aspects of endometrial dysfunction caused by chronic endometritis. *Archive of pathology = Arhiv patologii* 2017;79(6):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201779622-29>.
  22. Park HJ, Kim YS, Yoon TK et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>.
  23. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал 2017;2(26):56-63. <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.26.6218>.
  - Kozyreva EV, Davidyan LYu, Kochetova VV. Chronic endometritis in the aspect of infertility and miscarriage. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal = Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal* 2017; 2(26): 56-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.26.6218>.
  24. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril* 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
  25. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2021;115:546-560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
  26. Амриева Д.Х., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: патогенетические аспекты. Вестник ДГМА 2019;4(33):59-63.
  - Amrieva DH, Petrov YuA. Chronic endometritis: pathogenetic aspects. *Bulletin of the DSMA = Vestnik DGMA* 2019;4(33):59-63. (In Russ.).

27. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. с соавт. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. Гинекология 2019(5):49-52. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>.
- Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Skalnaya VS et al. Chronic endometritis: the state of knowledge of the problem. *Gynecology* 2019(5):49-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>.
28. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В. с соавт. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология 2020;22(3):15-20. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200174>.
- Orazov MR, Radzinsky VE, Volkova SV et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology* 2020;22(3):15-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200174>.
29. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2019;25:564-591. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz018>.
30. Kitazawa J, Kimura F, Nakamura A et al. Endometrial immunity for embryo implantation and pregnancy establishment. *Tohoku J Exp Med* 2020;250(1):49-60. <https://doi.org/10.1620/tjem.250.49>.
31. Patel BG, Rudnicki M, Yu J et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:623-632. <https://doi.org/10.1111/aorc.13156>.
32. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R et al. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev* 2018;283:138-149. <https://doi.org/10.1111/imr.12640>.
33. Hoyer BF, Radbruch A. Protective and pathogenic memoryplasma cells. *Immunol Lett* 2017;189:10-12. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.04.014>.
34. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
35. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ et al. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw* 2015;15:16-26. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.1.16>.
36. Marci R, Gentili V, Bortolotti D et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS One* 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
37. Van Egmond A, Van Der Keur C, Swings GMJS et al. The Possible Role of Virus-Specific CD8 + Memory T Cells in Decidual Tissue. *J Reprod Immunol* 2016;113:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.09.073>.
38. Faubert B, Li KY, Cai L et al. Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell* 2017;171(2):358-371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.019>.
39. Liu G, Summer R. Cellular metabolism in lung health and disease. *Annu Rev Physiol* 2019;81:403-428. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114640>.
40. Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия. Журнал анатомии и гистопатологии 2019;8(4):74-80.
- Ukrainets RV, Korneva YS, Dorosevich AE. Macrophage is the central link of the endometrial tissue communication system. *Journal of Anatomy and Histopathology = Zhurnal anatomii i gistopatologii* 2019;8(4):74-80. (In Russ.).
41. Qian LW, Fourcaudot AB, Yamane K et al. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring. *Wound Repair Regen* 2016;24(1):26-34. <https://doi.org/10.1111/wrr.12381>.
42. Zhu HY, Ge TX, Pan YB et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:2732-2737. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.218013>.
43. Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol* 2017;79:593-617. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034356>.
44. Траль ТГ, Толибова Г.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре. Журнал акушерства и женских болезней 2013;LXII(3):83-87.
- Tral TG, Tolibova GX, Serdyukov SV, Polyakova VO. Morphofunctional assessment of the causes of frozen pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases = Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej* 2013;LXII(3):83-87. (In Russ.).
45. Wu D, Kimura F, Zheng L et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>.
46. Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. Медицинский совет 2016;12:88-94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-88-94>.
- Zamakhovskaya LYu, Rudakova EB, Trubnikova OB. Risk factors and prevention of early pregnancy losses after in vitro fertilization. *Medical advice = Medicinskij sovet* 2016;12:88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-88-94>.
47. Liu X, Li J, Cai B et al. Endometrial expression of telomerase, progesterone, and estrogen receptors during the implantation window in patients with recurrent implantation failure. *Genet Mol Res* 2016;15:49. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027849>.
48. Vagnini LD, Renzi A, Petersen B et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2019;111:527-534. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.016>.
49. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E et al. 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;105:106-610. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
50. Лучко Е.В., Штабинская Т.Т., Зубрицкий М.Г. с соавт. Особенности децидуализации стромы эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2018;16(6):702-705. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-702-705>.
- Luchko EV, Shtabinskaya TT, Zubritskiy MG et al. Features of decidualization of the endometrial stroma in miscarriage of early pregnancy. *Journal of Grodno State Medical University = Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*

- 2018;16(6):702–705. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-702-705>.
51. Исмаилова Ф.К., Петров Ю.А. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2020;5:68–72.
- Ismailova FK, Petrov YuA. Modern views on the etiology of chronic endometritis. *International Journal of Applied and Fundamental Research = Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* 2020;5:68–72. (In Russ.).
52. Luncan M, Huniadi A, Bimbo-Szuhai E et al. The effectiveness of intrauterine antibiotic infusion versus oral antibiotic therapy in the treatment of chronic endometritis in patients during IVF (in vitro fertilization) procedures. *BMC Womens Health* 2022;22(1):529. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02128-8>.
53. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология* 2017;6:151–158. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8>.
- Dicke GB. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory genital diseases in women. *Obstetrics and Gynecology = Akusherstvo i ginekologija* 2017;6:151–158. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8>.
54. Revzin MV, Mathur M, Dave HB et al. Pelvic inflammatory disease: multimodality imaging approach with clinical-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2016;36(5):1579–1596. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150202>.
55. Тапильская Н.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А. и соавт. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:72–81. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.72-81>.
- Tapil'skaya NI, Budilovskaya OV, Krysanova AA et al. Microbiota of the endometrium of women with chronic endometritis and idiopathic infertility. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija* 2020;4:72–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.72-81>.
56. Chen W, Wei K, He X et al. Identification of uterine microbiota in infertile women receiving in vitro fertilization with and without chronic endometritis. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:693267. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693267>.
57. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021;20(6):82–91. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-82-91>
- Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Ostromenskiy VV. Cytokine profile of patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology = Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2021;20(6):82–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-82-91>.
58. Куст А.В., Козелкова Е.В., Садыгова А.В. с соавт. Батрак Н.В. Инфекционный статус у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Российский иммунологический журнал* 2019;22(2–1):362–364. <https://doi.org/10.31857/S102872210006628-5>.
- Kust AV, Kozelkova EV, Sadykova AV et al. Batrak N.V. Infectious status in women with a history of threatened abortion and habitual miscarriage. *Russian Immunological Journal = Rossijskij immunologicheskij zhurnal* 2019;22(2-1):362-364. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210006628-5>.
59. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. и соавт. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник ИвГМА* 2021;2:30–36.
- Gribushkina EV, Malysheva AI, Sotnikova NYu et al. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. *IvSMA Bulletin = Vestnik IvGMA* 2021;2:30–36. (In Russ.).
60. Hayden NZ. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2019;59:36–44. <https://doi.org/10.1111/ajog.12920>.
61. European Society of Human Reproduction and Embryology. Recurrent Pregnancy Loss: Group E.E.P.G.D., 2017. 153 p.
62. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Казачкова Э.А. Хронический эндометрит: клиничко-морфологические аспекты диагностики : учебное пособие. Челябинск, 2022. С. 60–63.
- Voropaeva EE, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Chronic endometritis: clinical and morphological aspects of diagnosis. Chelyabinsk, 2022. pp. 60–63. (In Russ.).
63. Воронова Ю.В. Дисбиоз влагалища: современные аспекты диагностики и лечения. *Дальневосточный медицинский журнал* 2014;2:35–40.
- Voronova YuV. Vaginal dysbiosis: modern aspects of diagnosis and treatment. *Far Eastern Medical Journal = Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal* 2014;2:35–40. (In Russ.).
64. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. с соавт. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. *Гинекология* 2019(5):49–52. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>.
- Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Skalnaya VS et al. Chronic endometritis: the state of knowledge of the problem. *Gynecology* 2019(5):49–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>.
65. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Давыдова Н.И. с соавт. Опыт применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с невынашиванием и хроническим эндометритом. *Журнал акушерства и женских болезней* 2018;5:21–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD67521-31>.
- Pluzhnikova TA, Mikhnikina EA, Davydova NI et al. The experience of using immunoglobulin for intravenous administration in pregnant women with miscarriage and chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Gynecology = Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2018;5:21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67521-31>.
66. Danusevich IN, Lazareva LM, Nemchenko UM. Endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *International Journal of Biomedicine* 2021;11(4):526–531. [http://www.ijbm.org/articles/i44/ijbm\\_11\(4\)\\_oa20.pdf](http://www.ijbm.org/articles/i44/ijbm_11(4)_oa20.pdf).
67. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л. с соавт. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник* 2018;25(1):23–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>.

Krutova VA, Chulkova AM, Vanyan DL et al. Neoadjuvant diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Kuban Scientific Medical Bulletin = Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2018;25(1):23–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>.

68. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril* 2020;13(4):250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.

69. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>.

70. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Обьедкова К.В. с соавт. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология* 2022;3(прил.):16–26.

Tapilskaya NI, Tolibova GH, Obedkova KV et al. Algorithm of diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija* 2022;3(adj.):16–26. (In Russ.).

71. Moser G, Huppertz B. Implantation and extravillous trophoblast invasion: From rare archival specimens to modern biobanking. *Placenta* 2017;56:19–26. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.007>.

72. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. *Elife* 2017;6:e31274. <https://doi.org/10.7554/eLife.31274>.

73. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). ред. Радзинский В.Е. М. : Редакция журнала Status Praesens; 2015. 48 с.

Undeveloped pregnancy: methodological recommendations of MARS (Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine). edit. Radzinsky VE. M. : Editorial office of the journal Status Praesens; 2015. 48 p. (In Russ.).

74. Рыкова О.В. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики. *Репродуктивная медицина* 2016;27(1):75–79.

Rykova OV. Insufficiency of the luteal phase: laboratory aspects of diagnosis. *Reproductive medicine = Reproductivnaja medicina* 2016;27(1):75–79. (In Russ.).

75. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. *Elife* 2017;6:e31274. <https://doi.org/10.7554/eLife.31274>.

76. Кондриков Н.И., Баринаова И.В. Патология матки: руководство для врачей, 2-е изд. М. : Практическая медицина; 2019. С. 219–222.

Kondrikov NI, Barinova IV. Pathology of the uterus: a guide for doctors, 2nd ed. M.: Practical medicine; 2019. pp. 219–222. (In Russ.).

77. Hviid Saxtorph M, Persson G, Hallager T et al. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? *Am J Reprod Immunol* 2020;84(6):e13323. <https://doi.org/10.1111/aji.13323>.

78. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and lincopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:410–415. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x>.

79. Kaku S, Kubo T, Kimura F et al. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health* 2020;20(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00982-y>.

80. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Олина А.А. Эндометрий. Атлас. М. : ООО Медиа Бюро Статус Презенс; 2022. глава 6, С. 85–106.

Tolibova GH, Tral TG, Kogan IYu, Olina AA. Endometrium. Atlas. M. : LLC Media Bureau Status Presents; 2022. pp. 85–106.

#### **Сведения об авторах:**

Г.Х. Толибова – доктор медицинских наук, доцент;

Т.Г. Траль – кандидат медицинских наук, доцент.

#### **Information about the authors:**

G.Kh. Tolibova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;

T.G. Tral – PhD in medicine, Associate Professor.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source** The authors state that there is no external funding for the study.

**Этическая экспертиза не требуется.**

**Ethics approval** is not required.

**Информированное согласие не требуется.**

**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 23.01.2023; одобрена после рецензирования 02.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 23.01.2023; approved after reviewing 02.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.