

MPHTI 76.29.48

DOI 10.37800/RM2021-2-3

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРЕОДОЛЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ

М.Р. Оразов¹, Л.М. Михалёва³, Е.С. Силантьева², Р.Е. Орехов¹

1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, Москва

2. ГК «Мать и дитя»
Россия, Лапино, Московская обл.,

3. ФГБНУ НИИ Морфологии Человека
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

Данные последних лет указывают на то, что качество эндометрия играет гораздо более важную роль в успешной имплантации и наступлении клинической беременности, чем многие другие признанные факторы. Хронический эндометрит (ХЭ) ассоциирован с отрицательными репродуктивными исходами, которые включают повторные неудачи имплантации. *Streptococcus* spp., *Escherichiacoli*, *Enterococcusfaecalis*, *Klebsiellapneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma / Ureaplasma* spp в настоящее время считаются основными возбудителями ХЭ. Это заболевание нарушает архитектуру эндометрия на разных уровнях: прежде всего, ХЭ способствует изменениям в популяции иммунокомпетентных клеток и, следовательно, способствует нарушению локального иммунного ответа в эндометрии в момент имплантации. Лечение ХЭ антибиотиками улучшает частоту имплантации и снижает частоту аборт, хотя хорошо спланированные проспективные исследования, подтверждающие этот вывод, отсутствуют. Учитывая недостаточную эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей, либо в случае вирусного хронического эндометрита, необходимо разработать схемы с дополнительным применением препаратов, влияющих на другие этиопатогенетические пути развития и поддержания ХЭ. Примером такого лечения может быть цитокиноterapia, требующая дальнейшего изучения в отношении эффективности и безопасности в терапии ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, цитокиноterapia, репродуктивные исходы.

Вспомогательные репродуктивные технологии в последние годы претерпевают большие позитивные изменения. Развитие методов культивирования тканей, обновленные критерии отбора и созревания эмбрионов до бластоцисты приводят к повышению показателей частоты наступления беременности до 66% у отобранных пациенток [1-4]. Но многие факторы, ведущие к успешной имплантации и клинической беременности, остаются изученными недостаточно, а данные последних лет указывают на то, что эндометрий играет гораздо более важную роль, чем многие другие признанные факторы [5-7]. Эндометрий - уникальная ткань, которая ежемесячно подвергается циклическим изменениям, приводящим к менструации, пролиферации, секреции и децидуализации под влиянием стероидов яичников. Эндометрий содержит большое количество иммунокомпетентных клеток, естественных киллеров (NK), макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, состав и плотность которых периодически колеблется [8]. Зависимые от цикла изменения в этих субпопуляциях лейкоцитов и их медиаторов, вероятно, играют решающую роль в имплантации. Напротив, несущие антитела В-лимфоциты

и плазматические клетки редко обнаруживаются в ткани эндометрия [8].

Хронический эндометрит (ХЭ) — локализованное воспаление слизистой оболочки эндометрия, характеризующееся наличием отека, повышенной плотностью стромальных клеток, диссоциацией созревания эпителиальных клеток и фибробластов стромы, а также появлением инфильтрата плазматических клеток в строме [9]. Эти изменения на уровне микросреды эндометрия оказывают значительное влияние на рецептивность эндометрия [10]. Клиническая значимость ХЭ долгие годы традиционно не вызывала беспокойства у клиницистов, так как превалировало мнение, что заболевание протекает бессимптомно или лишь изредка может проявляться неспецифическими симптомами, такими как аномальные маточные кровотечения, боль в области таза, диспареуния и бели. По этой причине, считалось, что ХЭ - доброкачественное состояние, цель диагностики и лечения которого не были до конца ясны, особенно с учетом необходимости проведения биопсии эндометрия, что зачастую тревожит пациенток. Однако в последние годы исследования всё больше доказывают негативное влия-

ние ХЭ на фертильность женщин, определяя ведущую патологическую роль данного заболевания. В настоящем обзоре авторы попытались рассмотреть ХЭ с особым акцентом на этиологию, эпидемиологию, клинические особенности, патогенез и лечение ХЭ с позиций нарушений репродуктивной функции женщин, а именно в ассоциации с повторными неудачами имплантации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФЕНОТИПЫ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХЭ

Распространенность ХЭ колеблется от 8% до 72% у женщин репродуктивного возраста [12]. Считается, что такое большое расхождение в результатах исследований объясняется относительно небольшими выборками пациенток и различиями в применяемых диагностических критериях.

Имеются данные, что с ХЭ ассоциированы несколько факторов риска. Еще в 1970 году было доказано, что даже кратковременное использование внутриматочной контрацепции (ВМК) может приводить к ХЭ, который сохраняется даже после удаления ВМК [13]. В более современных исследованиях выделяют такие факторы риска, как повторные роды, внутриматочные вмешательства и аномальные маточные кровотечения [14]. К гинекологическим заболеваниям, ассоциированным с развитием ХЭ, исследователи также относят: бактериальный вагиноз, полипы эндометрия и эндометриоз [15-17]. Недавно были детально рассмотрены характеристики эутопического эндометрия у бесплодных пациенток, страдающих от эндометриоза в ассоциации с ХЭ [16].

Взаимосвязь между ХЭ и бесплодием в последние годы становится важной клинической проблемой. Фактически, 2,8–56,8% женщин с бесплодием [12, 18], 14–67,5% женщин с повторными неудачами имплантации [19-21] и 9,3–67,6% женщин с привычным невынашиванием беременности имеют гистологически подтвержденный диагноз ХЭ [22, 23]. Принимая во внимание такие высокие показатели распространенности, ХЭ — это состояние, которое нельзя игнорировать во время лечения бесплодия. В нескольких исследованиях оценивалось влияние ХЭ на имплантацию, а также распространенность ХЭ среди бесплодных женщин. Johnston-MacAnannus соавторами показали, что пациентки с гистологически подтвержденным ХЭ, страдающие ПНИ, имели более низкую частоту имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с пациентками с ПНИ без ХЭ (11,5% против 32,7%) [10]. Таким образом, лечение ХЭ может оказать выраженное положительное влияние на фертильность у пациенток с ПНИ.

ЭТИОЛОГИЯ ХЭ

На протяжении почти столетия среди ученых превалировало мнение, что полость матки стерильна в нормальных условиях. Считалось, что эта стерильность поддерживается системой слизистой оболочки шейки матки, которая обеспечивает непроницаемый барьер против проникновения бактерий из влагалища. Однако

эта гипотеза была опровергнута, и недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются даже в полости эндометрия у здоровых женщин, не имеющих симптомов [24, 25].

Более того, было показано, что слизь шейки матки не полностью предотвращает проникновение бактерий из влагалища [26]. Также было установлено, что частицы могут проникать из влагалища в матку через цервикальный канал благодаря перистальтическому насосу матки, играющему важную роль в оплодотворении [27]. Таким образом, наличие микроорганизмов в матке стало общепринятым мнением, и они считаются основной причиной ХЭ, поскольку доказано, что антибиотикотерапия является эффективным методом лечения настоящего заболевания, улучшая репродуктивные исходы [28]. Поскольку острый эндометрит и воспалительные заболевания органов малого таза вызываются микроорганизмами, восходящими из нижних отделов половых путей, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* должны считаться основными патогенными микроорганизмами ХЭ. Тем не менее, у пациентов с ХЭ сообщается о более низком уровне обнаружения этих возбудителей в полости матки [24, 29, 30]. В полости матки пациенток с ХЭ и пациенток с ХЭ в ассоциации с ПНИ чаще встречаются такие бактерии, как *Streptococcus* spp., *Escherichiacoli*, *Enterococcusfaecalis*, *Klebsiellapneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasmaspp* [24, 31, 32]. Таким образом, эти бактерии в настоящее время считаются возбудителями ХЭ (таблица 1, 2).

Поэтому возникает закономерный вопрос о происхождении бактерий во внутриматочной полости. Cicinelli с соавторами [24] выполнили культуральное исследование ткани эндометрия у 438 пациенток с ХЭ и обнаружили патогены только у 73% из когорты пациенток. Более того, у пациенток, у которых обнаружены патогенные бактерии как в вагинальном секрете, так и в ткани эндометрия, только у 32,6% пациенток культивировали один и тот же вид бактерий. Эти результаты позволяют предположить, что бактериальные культуры влагалища не могут предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ. Кроме того, можно сделать уверенный вывод, что этиологической причиной развития ХЭ не всегда является восходящая инфекция.

Недавние исследования также доказали наличие микроорганизмов в брюшине [25, 33]. Возможно, что бактерии из желудочно-кишечного тракта попадают в брюшину, а затем в матку через маточную трубу. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения происхождения и пути колонизации микроорганизмов, вызывающих ХЭ.

Современные методы диагностики, такие как баркодирование ДНК, позволяют обнаруживать даже незначительное количество бактерий с высокой чувствительностью. Исследования с использованием этих методов показали, что внутриматочная бактериальная колонизация происходит даже в нормальных физиологических условиях [34, 35]. Также с помощью современных методов молекулярной диагностики было обнаружено, что в эндометрии здоровых фертильных женщин могут доми-

Таблица 1 - Специфические возбудители хронического эндометрита в образцах эндометрия женщин, перенесших гистероскопию по разным показаниям (n = 438) [24].

| Возбудитель | n |
|-----------------------------|-----|
| <i>Escherichiacoli</i> | 50 |
| <i>Streptococci</i> | 122 |
| <i>Staphylococci</i> | 20 |
| <i>Enterococcusfaecalis</i> | 62 |
| <i>Chlamydia</i> | 12 |
| <i>Ureaplasma</i> | 44 |
| Yeast | 10 |
| Всего | 320 |

Таблица 2 - Специфические возбудители хронического эндометрита в образцах эндометрия бесплодных женщин с ПНИ [31].

| Возбудитель | n (%) |
|-----------------------------|---------------|
| <i>Corynebacterium</i> | 10/142 (7.0) |
| <i>Enterococcus</i> | 15/142 (10.6) |
| <i>Escherichiacoli</i> | 14/142 (9.9) |
| <i>Klebsiellapneumoniae</i> | 2/142 (1.4) |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 11/142 (7.7) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 12/142 (8.4) |
| <i>Chlamydiatrachomatis</i> | 2/142 (1.4) |
| <i>Neisseriagonorrhoeae</i> | 0/142 (0) |
| <i>Mycoplasma</i> | 12/46 (26.1) |
| <i>Ureaplasma</i> | 20/46 (43.4) |

нирывать как лактобациллы, так и другие бактерии, что позволяет предположить, что присутствие других микроорганизмов, помимо лактобацилл, можно также считать физиологичным [26, 36, 37]. Более того, Fangc соавторами сообщили о более высоком уровне обнаружения лактобактерий у пациентов с полипами эндометрия или полипами эндометрия и ХЭ (38,6% и 33,2% соответственно) по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы (6,2%)[38]. Кроме того, в другом исследовании с помощью ПЦР в реальном времени было оценено присутствие девятиразличных патогенов в образцах эндоме-

трия пациенток с гистологически подтвержденным ХЭ. Сходные уровни обнаружения патогенов наблюдались у пациенток с ХЭ и без ХЭ (24/40 против 14/25) [39]. Эти результаты свидетельствуют о несогласованности в обнаружении микроорганизмов внутри полости матки при ХЭ, что позволяет сделать вывод о том, что основным патогенетическим механизмом развития заболевания является нарушения нормального взаимодействия между микроорганизмами и иммунитетом эндометрия, а не просто наличие определенных микроорганизмов в эндометрии. Результаты этих исследований доказывают,

что вклад внутриматочных микроорганизмов в возникновение ХЭ и механизм его прогрессирования требуют дальнейшего изучения.

Также сообщалось, что вирус простого герпеса и цитомегаловирус могут вызывать эндометрит, однако связь между вирусной инфекцией и возникновением ХЭ остается неизвестной.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ХЭ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНЩИН

Уровни провоспалительных цитокинов, например интерлейкина-6, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α изменены в менструальных выделениях у женщин с ХЭ [40]. Это нарушение продукции провоспалительных цитокинов может влиять на миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток. Таким образом, подобно другим хроническим воспалительным заболеваниям, ХЭ нарушает функции различных клеток эндометрия, включая иммунные клетки, эпителиальные клетки и стромальные клетки.

В-лимфоциты присутствуют в течение всего менструального цикла и обнаруживаются в основном в базальном слое эндометрия и составляют лишь небольшой компонент (<1%) всех иммунных клеток в нормальном эндометрии. При ХЭ В-лимфоциты не только инфильтрируют строму функционального слоя, но они также устремляются в просвет железы, проходя через железистые эпителиальные клетки [41]. Этот феномен связан с aberrантной экспрессией молекул адгезии и цитокинов, таких как Е-селектин, CXCL1 и CXCL13, привнося роль в экстравазацию В-клеток. Инфильтрация В-лимфоцитами может быть связана с присутствием плазматических клеток в строме функционального слоя эндометрия.

Т-лимфоциты распределены в основном в базальных лимфоидных скоплениях (скопления лимфоцитов между основанием крипт и мышечным слоем слизистой, без зоны роста в центре) и разбросаны по строме и эпителиальным участкам. В отличие от Т-лимфоцитов периферической крови, две трети Т-лимфоцитов эндометрия представляют собой CD8+ клетки [42]. Влияние ХЭ на состав субпопуляций Т-клеток остается неизвестным. Основным фенотипом естественных киллеров (NK) эндометрия является CD56brightCD16-, которые отличаются от NK-клеток CD56dimCD16+ в периферической крови [43]. Поскольку NK-клетки CD56brightCD16- обладают низкой цитотоксичностью, а количество NK-клеток в строме увеличивается на 30-40% в поздней секреторной фазе, считается, что эти клетки играют важную роль в успешной имплантации. Недавние исследования показали, что субпопуляция NK-клеток CD56brightCD16- или CD56+CD16- уменьшается с увеличением CD3+ клеток в эндометрии пациенток с ХЭ [44]. Этот факт тесно связан с нарушением рецептивности матки у пациенток с ХЭ.

Сообщалось также, что у женщин с ХЭ наблюдается изменение сократительной активности матки как в перивультарной, так и в середине лютеиновой фазы менструального цикла [45]. Эти изменения могут быть связаны с такими симптомами ХЭ, как тазовая боль, кро-

вянистые выделения и неудачи имплантации. Авторы исследования предполагают, что у пациенток с ХЭ аномальные субпопуляции лимфоцитов и измененный паттерн паракринных факторов влияют на синхронное движение эндометрия и миометрия в переходной зоне.

Для успешной имплантации и наступления беременности необходима соответствующая пролиферация и дифференцировка, регулируемая половыми стероидными гормонами в эндометрии. При ХЭ эти процессы и экспрессия необходимых молекул aberrантны. Экспрессия Ki-67 (ядерный маркер пролиферации клеток), VCL2 и BAX (регулятор апоптоза) повышается [46]. Недавно было показано, что ХЭ влияет на децидуализацию посредством aberrантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. В этом исследовании стромальные клетки эндометрия (ESC) пациенток с ХЭ имели значительно сниженную секрецию пролактина и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста *in vitro* после индукции децидуализации по сравнению с ESC у пациенток без ХЭ [47]. Более того, количество ESC после индукции децидуализации эстрадиолом и прогестероном в течение 13 дней было значительно выше у пациенток с ХЭ. ХЭ нарушает децидуализацию *in vitro* и ослабляет действие прогестерона на ESC (индукция резистентности к прогестерону), что приводит к меньшему потенциалу к дифференцировке и большему потенциалу к пролиферации. Эти результаты представляют фундаментальные доказательства того, как ХЭ нарушает процесс децидуализации и, как следствие, влияет на имплантацию и наступление беременности.

ЛЕЧЕНИЕ ХЭ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффекты лечения ХЭ и его влияние на результаты ЭКО были неоднократно исследованы. Доксициклин, антибиотик широкого спектра действия, представляет собой стандартную терапию для профилактики внутриматочной инфекции после аборта и уже давно используется во всем мире, был включен в рекомендации многих стран для лечения ХЭ. Johnston-MacAnanny с соавторами сообщили, что 66,7% пациенток с ХЭ, подтвержденным ИГХ, ассоциированным с ПНИ вылечились введением доксициклина (200 мг/сутки в течение 14 дней); схема второй линии, включающая ципрофлоксацин и метронидазол (по 500 мг каждого в день в течение 14 дней), вылечила оставшихся пациентов [20]. Kitaya с соавторами также сообщали, что 92,3% (108/117) пациенток с ХЭ и ПНИ излечились по той же схеме приёма доксициклина [31]. Дополнительное лечение с использованием комбинации офлоксацина (400 мг / день в течение 14 дней) и метронидазола (500 мг / день в течение 14 дней) позволило вылечить оставшихся пациенток. В целом показатель излечения составил 99,1% (116/117).

Cicinelli с соавторами в терапии бесплодия у пациенток с ХЭ и ПНИ применяли схемы антибиотиков в соответствии с их микробным профилем эндометрия [28]. Пациентки с положительным результатом на грамотрицательные и положительные бактерии лечились ципрофлоксацином (1000 мг / день в течение 10 дней)

и амоксициллин + клавуланат (2 г / день на 8 дней) соответственно. Пациенты с инфекциями *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum* лечились джозамицином (2 г / день в течение 12 дней), а миноциклин (200 мг / день в течение 12 дней) применяли в случаях резистентности возбудителей. Комбинация цефтриаксона (250 мг, разовая доза, внутримышечная инъекция), доксицилина (200 мг / день в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг / день в течение 14 дней) применялась у пациенток с отрицательными культурами согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США. Хотя 28% (17/61) пациентов с ХЭ были гистопатологически излечены после первого курса антибиотиков, 23% (14/61) и 25% (15/61) пациентов выздоровели только после второго и третьего курса антибиотиков, соответственно. Таким образом, ХЭ сохранился у 25% (15/61) пациенток после трех серийных курсов лечения антибиотиками. Эти результаты указывают на недостаточную эффективность лечения ХЭ антибиотиками.

Учитывая недостаточную эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей, либо в случае вирусного хронического эндометрита, необходимо разработать схемы с дополнительным применением препаратов, влияющих на другие этиопатогенетические пути развития и поддержания ХЭ. Ключевым патогенетическим звеном формирования ХЭ является подробно описанное выше наличие вторичной иммунологической недостаточности, сопровождающееся нарушением продукции цитокинов и усугубляющееся повторными курсами антибактериальной терапии. Одним из направлений, действующих на эти звенья патогенеза, является цитокиновая терапия. Она позволяет воздействовать на заболевание путём нормализации взаимоотношений между микроорганизмами и иммунной системой в эндометрии.

Оценка эффективности цитокинотерапии показала, что у 95,3% больных ХЭ уже к 5-6 дням лечения выраженность симптомов заболевания снижается до $0,1 \pm 0,09$ балла. Положительная динамика купирования воспалительного процесса в матке подтверждалась данными УЗИ и гистероскопии. В контрольной группе пациенток, получавших монотерапию антибиотиками, полное купирование воспалительного процесса в эндометрии достигалось только к 16-17 дню [48]. В исследовании другой степени доказательности у пациенток после применения

цитокинотерапии отмечалось статистически достоверное повышение Т-лимфоцитов, увеличение субпопуляции Т-хелперов и снижение содержания Т-супрессоров, повышение IgG, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов [49]. Эти изменения способствуют повышению иммунологической резистентности пациенток к инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический эндометрит ассоциирован с отрицательными репродуктивными исходами, которые в том числе включают повторные неудачи имплантации. В полости матки пациенток с ХЭ ассоциации с ПНИ чаще встречаются такие бактерии, как *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma / Ureaplasma* spp. Таким образом, эти бактерии в настоящее время считаются возбудителями ХЭ. Данные последних лет свидетельствуют о том, что это заболевание нарушает архитектуру эндометрия на разных уровнях: прежде всего, ХЭ способствует изменениям в популяции иммунокомпетентных клеток в эндометрии. Он также влияет на выработку воспалительных цитокинов, участвующих в рекрутировании НК, которые играют решающую роль в местном иммунном ответе и способствуют имплантации. Кроме того, ХЭ оказывает негативное влияние на нормальную децидуализацию эндометрия, способствуя пролиферации, уменьшая апоптоз и изменяя экспрессию рецепторов половых стероидов, которые влияют на восприимчивость эндометрия.

Лечение ХЭ антибиотиками улучшает частоту имплантации и снижает частоту аборт, хотя хорошо спланированные проспективные исследования, подтверждающие этот вывод, отсутствуют. Учитывая недостаточную эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей, либо в случае вирусного хронического эндометрита, необходимо разработать схемы с дополнительным применением препаратов, влияющих на другие этиопатогенетические пути развития и поддержания ХЭ. Примером такого лечения может быть цитокинотерапия, требующая дальнейшего изучения в отношении эффективности и безопасности в терапии ХЭ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *FertilSteril*. 2013;100(3):697–703.
2. Di Paola R, Garzon S, Giuliani S, Laganà AS, Noventa M, Parissoni F, et al. Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles?. Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(5):1029–1035.
3. BurnikPapler T, VrtačnikBokal E, ProsenčZmrzljak U, Stimpfel M, Laganà AS, Ghezzi F, et al. PGR and PTX3 gene expression in cumulus cells from obese and normal weighting women after administration of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):863–871.
4. Laganà AS, Vitagliano A, Noventa M, Ambrosini G, D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):675–684.
5. 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. *FertilSteril*. 2018;109(1):84–96. e4.
6. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di SpiezioSardo A, Laganà AS, Litta PS. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome?. Injury timing can make a huge difference. *J GynecolObstet Hum Reprod*. 2018;47(1):33–34.
7. Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, Laganà AS, Vitale SG, Blaganje M, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives.A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(5):524–542.
8. 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.
9. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol*. 2007;76(1-2):45–53.
10. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician*. 1995;52(1):217–222.
11. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyin LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):37–43.
12. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *FertilSteril* 2011; 96: 1451–1456.
13. Moyer DL, Mishell DR Jr, Bell J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *Am J ObstetGynecol* 1970; 106: 799–809.
14. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *FertilSteril*. 2015;104:927-931.;
15. Beruchashvili M, Gogiashvili L, Datunashvili E, Topuria Z, Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Med News* 2010; 181: 59–63.
16. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *FertilSteril* 2017; 108: 289–295
17. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: A possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol* 2013; 170: 152–156.
18. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12782.
19. 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. *FertilSteril* 2016; 105: 106–110.
20. 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. *FertilSteril* 2010; 93: 437–441
21. 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. *FertilSteril* 2018; 109: 832–839.
22. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *FertilSteril* 2011; 95: 1156–1158.
23. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014; 21: 640–647
24. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: Correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *FertilSteril* 2008; 89: 677–684.

25. Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875
26. Hansen LK, Becher N, Bastholm S 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: 102–108
27. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber BE, Virgolini I. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1101: 1–20
28. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30: 323–330.
29. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health Study Investigators: Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 990–995.
30. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *GynecolObstet Invest* 2003; 55: 205–210.
31. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78: e12719.
32. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *GynecolObstet Invest* 2009; 68: 108–115.
33. Campos GB, Marques LM, Rezende IS, Barbosa MS, Abrão MS, Timenetsky J. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *FertilSteril* 2018; 109: 549–560
34. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–1592.
35. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602
36. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J ObstetGynecol* 2015; 212: 611.e1–611.e9.
37. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602.
38. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–1592.
39. 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 ObstetGynecol* 2018; 218: 602.e1–602.e16.
40. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *FertilSteril* 2014; 101: 242–247
41. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol* 2010; 23: 1136–1146
42. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw* 2015; 15: 16–26
43. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 28–36.
44. Matteo M, Cicinelli E, Greco P et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 322–329
45. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *FertilSteril* 2015; 103: 1049–1052
46. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013.
47. Wu D, Kimura F, Zheng L et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 16
48. Yudina S. M. “Tsitokinoterapiya v klinicheskoy praktike” *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorove»*, no. 1, 2005, pp. 57-61.
49. Hromova S. S., Ahmedov H. B. “Kompleksnaya terapiya u patsientov so smeshannyimi hlamidiyno-mikoplazmennyimi infektsiyami” *Europeanresearch*, no. 3 (14), 2016, pp. 88-90.

ТҮЙІНДЕМЕ

ИМПЛАНТАЦИЯ ҚАЙТАЛАП СӘТСІЗ БОЛҒАН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ЖӘНЕ БЕДЕУЛІКТІ ЖЕҢУ

М.Р. Оразов¹, Л.М. Михалёва³, Е.С. Силантьева², Р.Е. Орехов¹

1. «Российский университет дружбы народов» Федералды мемлекеттік автономды жоғары білім беру мекемесі
Ресей, Мәскеу
2. «Мать и дитя» КТ
Ресей, Лапино, Мәскеу облысы,
3. Адам морфологиясы Федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекеме Ғылыми-зерттеу институты
Ресей, Мәскеу

АННОТАЦИЯ

Соңғы жылдардағы деректер сәтті имплантация мен клиникалық жүктіліктің басталуында көптеген басқа танылған факторларға карағанда эндометрийдің әлдеқайда маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. Созылмалы эндометрит (СЭ) имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерін қамтитын теріс репродуктивті нәтижелермен байланысты. Streptococcus spp., Escherichiacoli, Enterococcus faecalis, Klebsiellapneumoniae, Staphylococcus spp., Corynebacterium және Mycoplasma / Ureaplasmaspp қазіргі уақытта

СЭ-нің негізгі қоздырғыштары болып саналады. Бұл ауру эндометрийдің сәулетін әртүрлі деңгейлерде бұзады: ең алдымен, СЭ иммун компетентті жасушалар популяциясының өзгеруіне ықпал етеді, демек, имплантация кезінде эндометрийдің жергілікті иммундық жауаптың бұзылуына ықпал етеді. СЭ-ні антибиотиктермен емдеу имплантация жиілігін жақсартады және түсік түсіру жиілігін төмендетеді, дегенмен бұл тұжырымды растайтын жоспарланған, келешекке бағытталған зерттеулер жоқ. СЭ антибиотиктермен емдеудің, әсіресе қоздырғыштардың резистенттілігі жағдайында жеткіліксіз тиімділігін ескере отырып, немесе вирустық созылмалы эндометрит жағдайында СЭ дамуы мен қолдаудың басқа этиопатогенетикалық жолдарына әсер ететін препараттарды қосымша қолдану схемасын әзірлеу қажет. Бұндай емдеудің мысалы ретінде СЭ терапиясындағы тиімділік пен қауіпсіздікке қатысты одан әрі зерттеуді талап ететін цитокиноterapia болуы мүмкін.

Түйін сөздер: созылмалы эндометрит, имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері, цитокиноterapia, репродуктивті нәтижелер

SUMMARY

CHRONIC ENDOMETRITIS IN PATIENTS WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND OVERCOMING INFERTILITY

M.R. Orazov¹, L.M. Mikhaleva³, E.S. Silantjeva², R.E. Orekhov¹

1. Medical Institute of the Russian University of friendship of peoples;
the branch of specialization is obstetrics and gynecology
Russian Federation, Moscow,
2. The MD Medical Group of healthcare centres “Mother and Child”
Russian Federation, Lapino, Moscow region,
3. Federal State Scientific Institution Research Institute Of Human Morphology
Russian Federation, Moscow

Recent evidence indicates that the endometrium plays a much more important role in successful implantation and clinical pregnancy than many other recognized factors. Chronic endometritis (CE) is associated with negative reproductive outcomes, including repeated implantation failures. Streptococcus spp., Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus spp., Corynebacterium and Mycoplasma / Ureaplasmaspp are currently considered the main pathogens of CE. This disease disrupts the architectonics of the endometrium at different levels: first of all, CE promotes changes in the population

of immunocompetent cells and, therefore, contributes to the disruption of the local immune response in the endometrium at the time of implantation. Antibiotic treatment for CE improves implantation rates and decreases abortion rates, although there are no well-designed prospective studies to support this conclusion. Considering the insufficient effectiveness of antibiotic therapy for CE, especially in cases of resistance of pathogens, or in the case of viral chronic endometritis, it is necessary to develop schemes with additional use of drugs that affect other etiopathogenetic pathways of development and maintenance of CE. An example of such a treatment can be cytokine therapy, which requires further study regarding the efficacy and safety in CE therapy.

Key words: *Chronic Endometritis, Repeated Implantation Failures, Cytokine Therapy, Reproductive Outcomes.*

АВТОРЫ

Оразов Мекан Рахимбердыевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российского университета Дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: +7-915-237-52-92

<https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

E-mail: omekan@mail.ru

Михалёва Людмила Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ НИИ Морфологии Человека

Адрес: Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

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

Силантьева Елена Сергеевна

доктор медицинских наук по специальностям акушерство и гинекология, восстановительная медицина, физиотерапия,
курортология и спортивная медицина, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталя «Лапино»

Адрес: 143081, Московская обл., Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111

<https://orcid.org/0000-0002-7667-3231>

E-mail: e.silantieva@mclinics.ru

Орехов Роман Евгеньевич

ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского
университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: + 7-905-719-58-63

<https://orcid.org/0000-0002-2775-9266>

E-mail: romanorekhovv@yandex.ru