

УДК: 616-006.04

DOI: 10.37800/RM.1.2022.60-67

ЭНДОМЕТРИОПАТИИ И БЕСПЛОДИЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.В. Вартамян^{1,3}, Е.А. Девятова¹, К.А. Цатурова^{1,2}, И.М. Девятков³¹ ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Российская Федерация;² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Пациенток с «маточным фактором» бесплодия характеризует крайне высокий риск рецидивирующих неудач имплантации, нерезультативного лечения бесплодия и репродуктивных потерь, достигающий 60-70%, что объяснимо наличием хронического эндометрита (ХЭ) и формированием регенераторно-пластических нарушений, препятствующих нормальной имплантации эмбриона.

Цель исследования – анализ существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленный на поиск путей снижения риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Методы: Поиск осуществлялся в международных базах данных MEDLINE, EMBASE и E-LIBRARY по следующим ключевым словам: «маточный фактор», «бесплодие», «хронический эндометрит», «эндометриопатия», «неудачи ЭКО», «рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов» по дате публикации (2010-2021 гг.). Всего было проанализировано более 100 публикаций, посвященных проблемам диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с наличием ХЭ и эндометриопатий. Для данного обзора отобраны 33 российских и зарубежных научных публикации, включавшие актуальные клинические рекомендации и тематические научные статьи.

Результаты: Анализ источников показал, что истинная распространенность ХЭ неизвестна и варьирует в пределах 3-72%. Основные причины, приводящие к формированию эндометриопатий и ХЭ: наличие патогена, наличие основного заболевания, ятрогенные, идиопатические. Для этих состояний типична стертая клиническая картина и нарушение фертильности. «Золотой стандарт» верификации ХЭ – это морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Однако в отношении критериев постановки диагноза и методологии исследования консенсус не достигнут. Терапия ХЭ и эндометриопатий представляет собой комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

Заключение: ХЭ и эндометриопатии ассоциированы с неблагоприятными репродуктивными исходами. Необходима оптимизация и внедрение современных эффективных диагностических и лечебных методик, направленных на восстановление способности эндометрия к имплантации для полноценной реализации репродуктивной функции и снижения риска акушерских осложнений.

Ключевые слова: «маточный фактор», бесплодие, хронический эндометрит, эндометриопатия, неудачи ЭКО, рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов

Введение: По данным мировой статистики, около 15% населения нашей планеты испытывают проблемы с зачатием – это означает 48,5 млн. бесплодных супружеских пар. В Соединенных Штатах Америки бесплодием страдает каждая десятая женщина репродуктивного возраста [1]. В России, как и в мире, данный показатель достаточно высок: в 2018 г. в целом по РФ он составил 273,8 впервые выявленных случаев бесплодия на 100 тыс. женщин в возрасте 18-49 лет. При этом частота бесплодия в различных регионах страны варьирует в пределах 17-24% и тенденция к снижению в течение последнего десятилетия не отмечена [2]. Среди причин утраты фертильности на долю женского фактора бесплодия приходится до 40-50%, при этом маточный фактор составляет в структуре причин около 20-25% [3-4]. Бесплодие вследствие воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) возникает примерно у 40% женщин детородного возраста, при этом хронический эндометрит (ХЭ) обнаруживается у подавляющего числа пациенток, приводя к разнообразным нарушениям фертильности (бесплодие, рецидивирующие неудачи переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашивание и/или осложненное течение беременности) в подавляющем большинстве случаев [5].

Применение методов ВРТ – наиболее эффективная стратегия преодоления бесплодия, однако среди пациенток с «маточным фактором» отмечается высокий риск нерезультативного переноса эмбрионов и доимплантационных потерь в программах ВРТ [6]. По данным European Society for Human reproduction and Embryology (ESHRE) и Российской Ассоциации Репродукции человека (РАРЧ) в целом эффективность методов ВРТ ограничена 30-40% [7-8]. В силу наличия вышеперечисленных обстоятельств, необходима динамическая оценка существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленная на снижение риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Цель исследования – анализ существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленный на поиск путей снижения риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Материалы и методы: Поиск осуществлялся в международных базах данных MEDLINE, EMBASE и E-LIBRARY по следующим ключевым словам: «маточный фактор», «бесплодие», «хронический эндометрит», «эндометриопатия», «неудачи ЭКО», «рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов» по дате публикации

(2010-2021 гг.). Всего было проанализировано более 100 публикаций, посвященных проблемам диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с наличием ХЭ и эндометриопатий. Для данного обзора отобраны 33 российских и зарубежных научных публикации, включавшие актуальные клинические рекомендации и тематические научные статьи.

Результаты:

ВЗОМТ представляют собой заболевания органов верхних отделов женского репродуктивного тракта, включающие эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, развитие которых происходит в основном в результате восходящей инфекции, и ХЭ – одна из многообразных нозологических форм этой группы. Эндометрит определяют, как воспалительное заболевание слизистой оболочки матки [9]. Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [10]. Однако, патологические структурные изменения эндометрия могут обнаруживаться и при отсутствии патогенного микроорганизма в полости матки, тогда обоснованным можно считать применение термина «эндометриопатия» [11, 12].

Эндометриопатия – это прогрессирующий синдром реконструктивно-пластической недостаточности в эндометрии, исходом которого становится атрофия слизистой оболочки матки при отсутствующих признаках воспаления. При иммунологическом исследовании для этого состояния характерно угнетение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной [13].

Зарубежные коллеги определяют ХЭ, как воспаление, ограниченное слизистой оболочкой полости матки, сопровождающееся отеком, повышением плотности стромы, диссоциацией созревания эпителиальных клеток и стромы, а также инфильтрацией стромы плазматическими клетками, что может негативно влиять на рецептивность эндометрия и его восприимчивость к имплантации [14].

Эпидемиология

Поскольку в эпидемиологии ВЗОМТ распространенность отдельных нозологических форм не представлена, истинная распространенность ХЭ неизвестна и по данным литературы варьирует в пределах 3-72% [5, 14]. При бесплодии, ассоциированном с наличием «маточного фактора» ХЭ и эндометриопатии диагностируют с частотой до 80% [11, 12].

Классификация

По Международной классификации болезней 10 пересмотра ХЭ кодируют N71.1. Хронические воспалительные заболевания матки, а развившееся вследствие него бесплодие – N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки) [15].

По морфологическим вариантам традиционно принято выделять несколько типов патологических изменений структуры эндометрия: 1) атрофический (характеризуется атрофией желёз, фиброзом стромы, инфильтрацией стромы лимфоидными элементами); 2) кистозный (характеризуется сдавлением фиброзной тканью протоков желёз, в результате чего их содержимое сгущается и образуются кисты); 3) гипертрофический (характеризуется гиперпла-

зией слизистой оболочки в результате хронического воспаления) [16-17].

Этиология

В целом, причины, приводящие к формированию эндометриопатий и ХЭ можно разделить на четыре большие группы:

1. вследствие наличия воспалительных агентов. К абсолютным патогенам, участвующим в развитии ХЭ, причисляют *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (2,7%), *Trichomonas vaginalis*. В некоторых странах мира (Индия) широко распространено туберкулезное поражение репродуктивных органов и *Mycobacterium tuberculosis* считается основной причиной ХЭ и бесплодия в 40-75% случаев. При нарушенной иммунокомпетентности возбудителями могут стать условно-патогенные (оппортунистические) микробы – облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые в низких титрах часто присутствуют в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области. Результаты международного исследования PEACH [9], показали, что 60% женщин имеют негонококковую или нехламидийную этиологию ВЗОМТ, и наиболее частыми инфекционными агентами являются обычные бактерии, часто встречающиеся в урогенитальной области, такие как *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%). ХЭ может быть обусловлен и вирусной контаминацией полости матки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы Коксаки А и В). В последние годы появились данные о том, что примерно у 25% пациенток с рецидивирующими неудачами имплантации полость матки контаминирована *Burkholderia*, и предполагается, что данный патоген может быть одним из потенциальных возбудителей, ассоциированных с ВЗОМТ. Однако влияние *Burkholderia* на рецептивность эндометрия – это малоизученный вопрос [18];

2. ассоциированные с наличием какого-либо основного заболевания гениталий неинфекционной природы структурные патологические изменения полости матки (аденомиоз, миома, полип эндометрия, синдром поликистозных яичников, остатки продуктов зачатия);

3. вследствие ятрогенных причин: инородное тело в полости матки (внутриматочное контрацептивное средство), внутриматочные вмешательства (гистероскопическая миомэктомия, полипэктомия или лапароскопическая миомэктомия со вскрытием полости матки, выскабливание стенок полости матки, пластические операции на матке), которые в ряде случаев могут сопровождаться развитием спаечного процесса в полости матки с формированием внутриматочных синехий (синдром Ашермана);

4. идиопатические причины – когда эндометриопатия может быть результатом индивидуальной маточной архитектуры или внутренних свойств эндометрия, влияющих на его рост [9, 14, 19].

Патогенез

В условиях наличия патогена в полости матки эндотоксин запускает провоспалительный каскад цитокинов. В условиях провоспалительного ответа на локальном уровне, в базальном и железистом слое присутствует большая популяция В-лимфоцитов. Липополисахарид клеточной стенки патогенного микроорганизма способен индуцировать экспрессию Е-селектина в качестве адгезина. Е-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активируя молекулы адгезии В-клеток и экспрессию CXCL1 в железистом слое. В этом микроокруже-

нии грамотрицательные бактерии инициируют аномальный иммунный ответ с миграцией в строму эндометрия В-лимфоцитов. Плазматические клетки стромы экспрессируют целый ряд иммуноглобулинов (IgM, IgA1, IgA1, IgG1 и IgG2), и избыток этих антител может негативно повлиять на имплантацию эмбриона. При таком сценарии в эндометрии изменяется продукция цитокинов, что индуцирует аномальную картину популяции В-лейкоцитов. Так, снижение продукции IL-11 эпителиальными и стромальными клетками может привести к нарушению регуляции трофобластической инвазии, и ассоциировано с бесплодием. Снижение активности CCL4 при ХЭ может привести к уменьшению объема популяции НК-клеток и макрофагов, что объясняет неудачи имплантации эмбрионов, а подавление BCL2 и CASP8, связанное с активацией BAX, вызывает устойчивость клеток эндометрия к апоптозу и нарушает полноценность процесса имплантации [14].

Длительная персистенция микробных агентов в эндометрии вызывает изменение антигенной структуры инфицированных клеток за счет инфекционных антигенов в структуре поверхностных мембран и образования новых клеточных антигенов. Персистенция воспалительного процесса сопряжена с развитием вторичных морфофункциональных изменений: активация фиброзно-склеротических процессов с нарушением межклеточных взаимодействий, изменением сосудистой архитектоники и развитием ишемии эндометрия. При этом в большинстве случаев при гистологическом исследовании эндометрия выявляется «неполноценная морфологическая картина ХЭ» [5].

Совокупность всех перечисленных процессов приводит к изменению секреции паракринных факторов, участвующих в реализации рецептивности эндометрия, что в последствии клинически проявляется различными вариантами неудач реализации репродуктивной функции.

Клиническая картина

ХЭ, ассоциированный с контаминацией полости матки патогеном или наличием условно-патогенной микрофлоры, сопровождается многообразными симптомами: боли внизу живота, диспареуния, дисменорея, слизисто-гнойные выделения из половых путей, межменструальные и/или посткоитальные кровянистые выделения, менометрорагия, бесплодие. Основное клиническое проявление эндометриопатии – это различные нарушения репродуктивной функции (рецидивирующие неудачи переноса эмбрионов в программах ВРТ, невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста, внутриутробная гибель плода) вплоть до полной утраты способности к зачатию (бесплодие). Под бесплодие неясного генеза также могут маскироваться структурно-функциональные изменения (эндометриопатии), которые выражаются в уменьшении толщины эндометрия, несоответствии его структуры дню менструального цикла и ухудшении рецептивности [9-10].

При отсутствии бактериально-вирусной контаминации, ХЭ и эндометриопатии могут характеризоваться стертой клинической картиной, и в такой ситуации наиболее частый повод для обращения за медицинской помощью – жалобы пациентки на нарушение фертильности.

Диагностика

Диагностика ХЭ базируется на анализе анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных обследований. При оценке анамнеза следует обратить первостепенное внимание на факторы риска ВЗОМТ (осложненные роды, внутриматочные манипуляции и др.) и отягощенный анамнез фертильно-

сти (бесплодие, репродуктивные потери). Далее необходимо исключить бактериальную инфекцию, потому на 7-10 день менструального цикла проводят забор материала из полости матки и его исследование методом ПЦР на специфических возбудителей генитальных инфекций (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*); бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам [9,17].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – высоко информативный неинвазивный вид обследования, позволяющий с высокой точностью судить о наличии эндометриопатии. Целесообразно выполнять УЗИ органов малого таза дважды разные фазы одного менструального цикла: 1) на 5-8 и на 19-24 дни менструального цикла (через 5-7 дней после овуляции в период «имплантационного окна») на УЗ сканере экспертного класса с применением кавитального датчика и различных режимов: В-режим, цветовое доплеровское кодирование, энергетическое картирование, постоянно волновой и спектральный Доплер. В первую фазу цикла оценивают эхографическую структуру эндометрия, исключая образования в полости матки (полип / гиперплазия эндометрия, узел миомы тип 0-2 FIGO) [20], а во вторую – не только эхографическую структуру (утрата трехслойного паттерна), но и функциональное состояние эндометрия для детекции нарушений, потенциально влияющих на прогноз имплантации (внутриматочные синехии, снижение перистальтики и нарушение перфузии эндометрия) [21-25].

«Золотой стандарт» верификации ХЭ – это морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Если говорить о диагностической ценности вышеперечисленных методов, то надо отметить, что сочетание таких методов диагностики, как гистероскопия, гистологическое исследование биоптата и определение микробной культуры в эндометрии обладает 75% чувствительностью и 100% специфичностью в отношении постановки диагноза ХЭ [26]. На ультраструктурном уровне (с помощью электронной микроскопии) выявляются признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушение секреции гликоделина, интегринов, задержку формирования пиноподий в период «имплантационного окна» [27].

Лечение

Первым этапом при бактериальном ХЭ рекомендовано обеспечить элиминацию всего спектра возможных возбудителей с помощью этиотропной антибактериальной терапии, основные принципы которой являются общепринятыми. При этом необходим контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 48-72 часов и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [9, 17].

При обнаружении внутриматочных образований (полип, гиперплазия эндометрия, миома тип 0-2 FIGO, внутриматочные синехии) следует прибегнуть к хирургической тактике и выполнить гистерорезектоскопию с назначением последующих реабилитационных мероприятий. Послеоперационная реабилитация с применением физиотерапевтических методов (переменное магнитное поле, низкокачественное лазерное излучение) обладает противовоспалительным действием и важна для восстановления функционального состояния эндометрия [30].

Если результаты инфекционного скрининга отрицательные, но при этом диагноз ХЭ гистологически вери-

фицирован, то считается доказанным аутоиммунный характер воспалительного процесса. Тогда вторым этапом комплексной терапии необходимо устранить вторичное повреждение и обеспечить возможность восстановления морфофункционального потенциала эндометрия для его дальнейшей полноценной регенерации. При эндометриопатиях, ассоциированных с наличием экстрагенитальных эндокринных нарушений (метаболический синдром и др.), на первом этапе необходима коррекция этих состояний с привлечением смежных специалистов [27].

Известно, что истинный дефицит прогестерона имеет место не более чем у 12% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, гораздо чаще нарушение рецепторного статуса эндометрия становится следствием ХЭ при развитии гипоплазии эндометрия. Таким пациенткам рекомендована рутинная дозация гестагенов до этапа зачатия, а затем превентивный приём гестагенов в течение I триместра для профилактики невынашивания беременности. При этом обоснован принцип монотерапии гестагенами, и одновременное назначение двух, трёх и более препаратов одной фармакологической группы недопустимо.

Обсуждение:

В литературе представлены исчерпывающие сведения об определениях ХЭ и эндометриопатий, распространенности этих состояний, особенностях классификации и клинической картины. Иная ситуация складывается в отношении методов диагностики и лечения ХЭ и разнообразных регенераторно-пластических нарушений структуры эндометрия.

Консенсус все еще не достигнут по окончательным цитологическим и гистологическим критериям методологии исследования и объему маркеров рецептивности для безальтернативной постановки диагноза «ХЭ», [27]. Выявление «неполной морфологической картины ХЭ» (т.е. только очаговой и/или рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия без плазматических клеток) при наличии нарушенной репродуктивной функции следует расценивать как ХЭ [10]. У пациенток с бесплодием и рецидивирующими неудачами переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата эндометрия является методом исключения ХЭ [15], в то же время данная позиция определена актуальными Клиническими рекомендациями как низкий уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Доказана различная степень экспрессии белков в базальном и функциональном слое эндометрия в разные фазы цикла и при различных концентрациях половых стероидов, и в поле научного поиска остаются многие современные высокотехнологичные виды молекулярных исследований для оценки функционального и базального слоя эндометрия (биопсия проводится в секреторную фазу): тесты на определение рецептивности эндометрия (Endometrial Receptivity Analysis – ERA, Win-Test, ER Map, ER Peak и др.), Рамановская лазерная микроспектроскопия, оценка экспрессии РНК (Adhesio-RT test) для идентификации характерных клеточных подтипов при различных нозологических формах «маточного фактора» бесплодия [28-29]. Фундаментальные исследования позволят в будущем разработать таргетную терапию многих эндометриопатий.

При оптимизации лечебного процесса его необходимо индивидуализировать и учесть, что не найдено значитель-

ного эффекта антибактериальной терапии при ХЭ и поэтому нет необходимости в ее рутинном применении по результатам рандомизированных исследований (уровень доказательности – IID) [9, 17].

Для восстановления секреторной трансформации и рецептивности эндометрия при ХЭ и толщине эндометрия < 8 мм в лютеиновую фазу цикла возможно назначение циклической терапии препаратами эстрогенов и прогестерона. Несколькими рандомизированными исследованиями обоснована гормональная терапия с применением комбинированных оральных контрацептивов на период 3-6 месяцев для улучшения состояния эндометрия (уровень доказательств III C) [26].

Назначая комплексную реабилитацию при ХЭ пациенткам с пролиферативными заболеваниями гениталий (миома матки, эндометриоз) необходимо учитывать, что физические методы ограничены для применения у данной категории пациенток [30].

В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий возможно применение дополнительных видов терапии (эпигенетической, противовирусной, метаболической, антиоксидантной, энзимов, иммуномодуляторов, физиотерапии, коррекции вагинального биоценоза), однако нет достаточных доказательств высокого качества в поддержку рутинного назначения этих видов лечения. Наибольшее распространение получили антиагрегантная, иммуномодулирующая терапия, применение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора роста, плацентарных препаратов и внутриматочное введение аутологичной плазмы [31-33]. Несмотря на разнообразие вышеупомянутых терапевтических стратегий для лечения ХЭ и регенераторно-пластических структурных нарушений, результативность их ограничена и требует дальнейшего изучения, потому данные методики продолжают оставаться в фокусе научных исследований.

Заключение:

Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике и лечении ВЗОМТ, распространенность ХЭ высока и ассоциирована с неблагоприятными репродуктивными исходами, значимо снижая женскую фертильность. Необходимо широкое внедрение современных эффективных диагностических методик в алгоритмы обследования пациенток с ХЭ, и поиск высокоточных методов диагностики ХЭ остается актуальной задачей. Сегодня не вызывает сомнений необходимость предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с ХЭ и отягощенным репродуктивным анамнезом. Важно помнить, что при наличии ХЭ риск потери беременности прямо пропорционален числу репродуктивных неудач, и по этой причине современная терапия этого состояния представляет собой целый комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление способности эндометрия к имплантации для полноценной реализации репродуктивной функции и снижения риска акушерских осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel Sh., Stevens G.A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 12. – P. e1001356 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
2. Здравоохранение в России. 2019 / Стат. сб. Росстат. – М., 2019. – 170 с. [Zdravoohranenie v Rossii. 2019 / Stat. sb. Rosstat. – M., 2019. – 170 s. (in Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>
3. Walker M.H., Tobler K.J. Female Infertility. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>.
4. Deshpande P.S., Gupta A.Sh. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 12(4). – P. 287-293. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_140_18.
5. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач.* – 2013 [Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Hronicheskiy endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol antifibroziruyushey terapii // *Lechaschiy vrach.* – 2013 (in Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2012/11/15435572>.
6. Moustafa S., Young S.L. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research.* – 2020. – Vol. 9(F1000 Faculty Rev). – P. 208. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22403.1>.
7. Российская Ассоциация Репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 год. – СПб.: Изд-во «Типография», 2019. – 55 с. [Rossijskaya Assotsiatsiya Reprodukcii cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2019 god. SPB.: Izd-vo «Tipografiya», 2019. – 55 s. (in Russ.)]. https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf.
8. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C., De Geyter Ch., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Motrenko T., Smeenk J., Bergh C., Tandler-Schneider A., Rugescu I.A., Vidacovic S., Goossens V. ART in Europe, 2017: Results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2021. – Vol. 2021(3). – P. hoab026. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>.
9. Министерство здравоохранения РФ. Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации. – 2021. – 46 с. [Ministerstvo zdravoohraneniya RF. Vospalitel'nye bolezni zhenskix tazovyx organov: Klinicheskie rekomendatsii. – 2021. – 46 s. (in Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/643_1.
10. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – № 5. – С. 21-27 [Zarochentseva N.V., Arshakyan A.K., Menshikova N.S., Titchenko Yu.P. Hronicheskiy endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie // *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* – 2013. – № 5. – S. 21-27 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskiy-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/downloads/ru/031726-6122201355>.
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему // *Фарматека.* – 2018. – № 6. – С. 15-22. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22> [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Hamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. «Tonkiy» endometriy – sovremennyiy vzglyad na problemu // *Farmateka.* – 2018. – № 6. – S. 15-22 (in Russ.)]
12. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. «Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия // *Репродуктивная медицина.* – 2021. – № 3 (48). – С. 54-60 [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Hamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko YU.S. «Uyazvimiyy» endometriy: sovremennyiy vzglyad na patogenez i patogeneticheskuyu terapiyu giperplasticheskikh processov endometriya // *Reproduktivnaya medicina.* – 2021. – № 3 (48). – S. 54-60]. <https://ojs.repromed.kz/index.php/journal/issue/view/35>.
13. Ордянц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 20 с. [Ordians I.M., Kogan E.A. Puti preodoleniya privyichnogo nevyinashivaniya. Sanogenez endometriya v profilaktike retsidiva vyikidyisha: vozmozhnosti sistemnoy enzimoterapii. Informatsionnyiy byulleten / pod red. V.E. Radzinskogo. – M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2019. – 20 s. (in Russ.)]. https://praesens.ru/files/2019/Брошюры/Пути%20преодоления%20привычного%20невынашивания_2019.pdf.
14. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
15. Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021): утв. МЗ РФ. – 50 с. [Klinicheskie rekomendatsii – Zhenskoe besplodie – 2021-2022-2023 (24.06.2021): utv. MZ RF. – 50 s. (in Russ.)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>.
16. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 632 с. [Smetnik V.P. Neoperativnaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey / V. P. Smetnik, L. G. Tumilovich. — M.: Med. inform. agentstvo, 2005. – 632 s. (in Russ.)]. <https://www.medlib.ru/library/library/books/85>.
17. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Хронические воспалительные болезни матки (хронический эндометрит): клинический протокол. – 2015. – 13 с. [Respublikanskiy centr razvitiya zdravoohraneniya MZ RK. Hronicheskie vospalitel'nye bolezni matki (hronicheskiy e'ndometrit): klinicheskiy protokol. – 2015. – 13 s. (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/хронические-воспалительные-болезни-матки-хронический-эндометрит/14309>.

18. Kitaya K., Nagai Y., Arai W., Sakuraba Y., Ishikawa T. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure // *Hindawi Mediators Inflamm.* – 2019. – No. 4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>.
19. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) // *Gynecol. Surg.* – 2017. – Vol. 14. – No. 6. <https://doi.org/10.1186/s10397-017-1007-3>.
20. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95 (7). – P. 2204-2208. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G., Valentin L., Rasmussen C.K., Votino A., Van Schoubroeck D., Landolfo C., Installe A.J.F., Guerriero S., Exacoustos C., Gordts S., Benacerraf B., D'Hooghe T., De Moor B., Bro'Imann H., Goldstein S.R., Epstein E., Bourne T., Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. – P. 284-298. <https://doi.org/10.1002/uog.14806>.
22. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.R., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35. – P. 103-112. <https://doi.org/10.1002/uog.7487>.
23. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский дом Видар, 2020. – 704 с. [Ozerskaya I.A. Ekhografiya v ginekologii. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Izdatel'skij dom Vidar, 2020. – 704 s. (in Russ.)]. <http://vidar.ru/Product.asp?prdCode=257p>.
24. Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Vartanyan E.V. Predicting of successful implantation at IVF cycles // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 27-29. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232803>.
25. Kuijsters N.P.M., Methorst W.G., Kortenhorst M.S.Q., Mischi Ch.R.M., Schoot B.Ch. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35. – P. 50-71. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.019>.
26. Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 243-249 [Shamilova A.M., Ilyina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrohotova Yu.E. Hronicheskiy endometrit. Puti uluchsheniya metodov diagnostiki // *RMZh. Mat i ditya.* – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 243-249 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>.
27. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М.: Редакция журнала «Статус презенс», 2020. – 128 с. [Pregravidarnaya podgotovka. Klinicheskiy protokol Mezhdisciplinarnoy associacii specialistov reproduktivnoj mediciny (MARS). Versiya 2.0 / [Kollektiv avtorov]. – M.: Redakciya zhurnala «Status prezens», 2020. – 128 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-907218-13-0. http://praesens.ru/files/2020/broschyury/Protokol_MARS.pdf.
28. Dahan M.H., Tannus S. Inconsistencies between endometrial receptivity assay and Adhesio-RT test for the window of implantation in women with repetitive failed donor oocyte embryo transfers // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64, № 5. – P. 462-464. <https://doi.org/10.5468/ogs.21002>.
29. Messaoudi S., Kasmi I., Bourdic A., Crespo K., Bissonnette L., Le Saint C., François Bissonnette F. et Kadoch I.-J. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? // *Fertility Res. Pract.* – 2019. – Vol. 5. – P. 9. <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0059-7>.
30. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с. - (Серия «Национальные руководства») [Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina : nacional'noe rukovodstvo / pod red. G. N. Ponomarenko. - M. : GE'OTAR-Media, 2020. - 688 s. - (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»). (in Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5554-8. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436066.html>.
31. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* – 2015. – Т. 1, №5. – С. 42-49 [Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. Problema tonkogo endometriya i vozmozhnyie puti ee resheniya. Effektivnaya farmakoterapiya // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2015. – Т. 1, №5. – С. 42-49 (in Russ.)]. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/85a/85a4002921afdf61cfda5c7fbf0a324a.pdf>.
32. Ковалев М.В., Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Цатурова К.А., Девятова Е.А. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при бесплодии и невынашивании // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – Т. 11. – С. 33-38 [Kovalev M.V., Vartanyan E.V., Dobrohotova Yu.E., Tsaturova K.A., Devyatova E.A. Primenenie autologichnoy obogaschennoy trombotsitami plazmyi pri besplodii i nevyinashivanii // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2020. – Т. 11. – С. 33-38 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.33-38>.
33. Bashiri A., Halper K.I. et Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>.

ЭНДОМЕТРОПАТИЯ ЖӘНЕ БЕДЕУЛІК: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Э.В. Вартамян^{1,3}, Е.А. Девятова¹, К.А. Цатурова^{1,2}, И.М. Девятов³

¹ «Түтіктен шыққан балалар» қосалқы репродуктивті технологиялар клиникасы» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

² Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті» ЖКББ ФМАББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

³ «Ресей халықтар достығы университеті» ЖКББ ФМАББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Андатпа

Өзектілігі: бедеуліктің «жатыр факторы» бар емделушілер имплантацияның қайталанатын сәтсіздіктерінің, бедеуліктің нәтижесіз емдеудің және 60-70% жететін репродуктивті шығындардың өте жоғары қаупімен сипатталады, бұл созылмалы эндометриттің (СЭ) болуымен және эмбрионның қалыпты имплантациясына кедергі келтіретін регенеративті-пластикалық бұзылулардың қалыптасуымен түсіндіріледі.

Зерттеудің мақсаты – «жатыр факторының» болуымен байланысты бедеулікті диагностикалау және нәтижесіз емдеу ақуларының қаупін азайту жолдарын іздеуге бағытталған эндометрия жағдайының бұзылуын диагностикалау мен емдеудің қолданыстағы стандарттарын талдау.

Әдістері: MEDLINE, EMBASE және E-LIBRARY халықаралық дерекқорларында келесі: «жатыр факторы», «бедеулік», «созылмалы эндометрит», «эндометриопатия», «ЭКҰ сәтсіздіктері», «эмбриондарды имплантациялаудың қайталанатын сәтсіздіктері» кілт сөздер бойынша жариялану күндері бойынша (2010-2021 жж.) іздеу жүргізілді. СЭ және эндометриопатиямен байланысты бедеулікті диагностикалау және емдеу мәселелеріне арналған барлығы 100-ден астам басылым талданды. Осы шолу үшін өзекті клиникалық ұсыныстар мен тақырыптық ғылыми мақалаларды қамтитын 33 ресейлік және шетелдік ғылыми жарияланымдар іріктеліп алынды.

Нәтижелер: Дереккөздерді талдау көрсеткендей, СЭ-тің нақты таралуы белгісіз және 3-72% аралығында құбылады. Эндометриопатия мен СЭ қалыптасуына әкелетін негізгі себептер: патогеннің болуы, негізгі аурудың болуы, ятрогендік, идиопатиялық. Бұл жағдайлар үшін әдеттегі жойылған клиникалық көрініс және ұрықтылықтың бұзылуы сипатты. СЭ анықтаудың «Алтын стандарты» - бұл эндометрияны морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу болып табылады. Алайда диагноз қоюдың өлшемшарттары мен зерттеу әдіснамасына қатысты консенсусқа қол жеткізілген жоқ. СЭ және эндометриопатия терапиясы емдеу-оңалту шараларының кешенін білдіреді.

Қорытынды: СЭ және эндометриопатиялар қолайсыз репродуктивті нәтижелермен байланысты. Репродуктивті функцияны толыққанды іске асыру және акушерлік асқынулардың қаупін азайту үшін эндометрияның имплантация қабілетін қалпына келтіруге бағытталған заманауи тиімді диагностикалық және емдік әдістерді оңтайландыру және енгізу қажет.

Түйінді сөздер: «жатыр факторы», бедеулік, созылмалы эндометрит, эндометриопатия, ЭКҰ сәтсіздіктері, эмбриондарды имплантациялаудың қайталанатын сәтсіздіктері.

ENDOMETRIAL DISORDERS AND INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW

E.V. Vartanyan¹⁻³, E.A. Devyatova¹, K.A. Tsaturova^{1,2}, I.M. Deviatov³

¹LLC “Test-Tube Babies” Clinic for Assisted Reproductive Technologies, Moscow, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance:

Infertile patients with «uterine factor» are characterized by an extreme risk of recurrent implantation failures (RIF), ineffective infertility treatment, and miscarriage, amounting to 60-70%, which is explained by the presence of chronic endometritis (CE) and endometrial disorders that obstruct normal implantation of the embryo.

The study aimed to analyze the existing standards for the diagnosis and treatment of endometrial disorders to find ways to reduce the risk of diagnostic defects and ineffective treatment of infertility associated with the presence of «uterine factor.»

Methods: The search was made in MEDLINE, EMBASE, and E-LIBRARY databases by the following keywords: «uterine factor,» “infertility,» “chronic endometritis (CE),” “endometrial disorders,» “IVF failure,» “recurrent implantation failures (RIF).” Papers published in 2010-2021 were considered. In total, we have analyzed 100 publications on the diagnostics and treatment of infertility associated with CE and endometrial disorders. The analysis involved 33 Russian and foreign publications, including valid clinical guidelines and research articles.

Results: The search analysis showed that the actual prevalence of CE is unknown and varies between 3-72%. Causes for the formation of endometriopathies and CE are the presence of a pathogen, an underlying disease, iatrogenic or idiopathic reasons. Implicit clinical features and impaired fertility are typical for these conditions. The «gold standard» for CE verification is a morphological and immunohistochemical evaluation of the endometrium. However, there is no consensus on the criteria for diagnosis and methodology. Therapy of CE and endometrial disorders requires a complex therapeutic and rehabilitation approach.

Conclusion: CE and endometrial disorders are associated with adverse reproductive outcomes. Modern, effective diagnostic and treatment methods shall be optimized and implemented to restore the ability of the endometrium to fully realize the reproductive function and reduce the risk of obstetric complications.

Keywords: «uterine factor,» infertility, chronic endometritis (CE), endometrial disorders, IVF failure, recurrent implantation failures (RIF).

Данные авторов

Вартанян Эмма Вравовна – д.м.н., доцент, директор ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»; проф. Каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; проф. Каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медработников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; президент Саморегулируемого общества «Ассоциация клиник ВРТ», e-mail: vartanyan@aby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0337-086X>.

Девятова Екатерина Александровна (корреспондирующий автор) – к.м.н., акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», телефон: 8(903)664-54-17; e-mail: devyatova@baby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1533-1593>

Цатурова Кристина Ашотовна – к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, tsaturova@aby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-4700>

Девятков Илья Максимович – студент медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», e-mail: toyouwill@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6025-8148>

Адрес для корреспонденции: Девятова Е.А., 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 2

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Вартанян Э.В.**

научный дизайн – **Вартанян Э.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Девятков И.М.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Девятова Е.А., Цатурова К.А.**

создание научной статьи – **Девятова Е.А., Цатурова К.А.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.