

Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук, Н.В. Єсип

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Хронічний запальний процес в ендометрії є зрозумілим фактором ризику виникнення безплідності та репродуктивних втрат. Установлена висока частота виявлення даної патології у пацієнок із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі. Однак невизначеність етіології процесу у більшості клінічних випадків зумовлює складність діагностики даного захворювання попри наявний широкий арсенал методів. Зміна фокусу причинних факторів із специфічних збудників на умовно-патогенну флору також зумовлює значну складність в інтерпретації результатів бактеріологічного дослідження. До того ж не до кінця з'ясовано залишається роль вірусів як етіологічного фактора розвитку хронічного ендометриту.

При цьому можливість інвазивних методів діагностики досить суворо обговорюються клініцистами щодо доцільності проведення додаткових втручань у внутрішнє середовище матки.

З огляду на це питання лікування хронічного ендометриту (ХЕ) та прегравідарної підготовки жінок з даною патологією, залучених у програми ЕКЗ, також потребують всебічного аналізу. Суперечливим залишається рутинне призначення антибактеріальної терапії, принципи підбору препаратів, а також ефективність інших лікувальних заходів, зокрема фізіотерапевтичних методик.

У цій статті узагальнені наявні сучасні дані з питань, що стосуються ХЕ: етіологічних факторів захворювання, зв'язку із безплідністю та ранніми репродуктивними втратами, методів діагностики патології, лікування і прегравідарної підготовки жінок з означеним захворюванням та шляхів оптимізації ведення цих пацієнок задля збереження їхнього репродуктивного потенціалу.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безплідність, екстракорпоральне запліднення, антибіотикотерапія.

Influence of chronic endometritis on women`s reproductive health: current view

T.G. Romanenko, A.D. Haiduk, N.V. Yesyp

Chronic inflammatory process in endometrium is an obvious factor of infertility and recurrent pregnancy loss. But uncertainty of its etiology in most of the clinical cases results in complications of diagnostic process of the disease despite the broad spectrum of diagnostic techniques. Shift of the focus from specific infectious agents towards opportunistic pathogens also leads to several complications in interpretation of bacteriological examination results. Moreover, the role of viruses as ethiological factor of chronic endometritis is still not well established.

At the same time the capability of invasive diagnostic techniques is always discussed by the clinicians because of additional risks from intervention into uterine cavity.

From this point of view treatment of chronic endometritis (CE) and pregravid preparation of women involved in in vitro fertilization algorithm with such pathology requires comprehensive analysis. Routine antibiotic administration, principles of choice of these medications and effectiveness of other therapeutical approaches, for example, physiotherapy techniques, are still controversial.

This article highlights modern ideas about chronic endometritis: ethiological factors of the disorder, coincidence with infertility and reproductive failure, diagnostic methods, treatment and pregravid preparation of women with the disease and ways of optimization of patient management for preserving their reproductive potential.

Key words: chronic endometritis, infertility, in vitro fertilization, antibiotic therapy.

Влияние хронического эндометрита на репродуктивное здоровье женщины: современный взгляд

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук, Н.В. Есип

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является очевидным фактором риска возникновения бесплодия и репродуктивных потерь. Установлена высокая частота выявления данной патологии у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. Однако неопределенность этиологии процесса в большинстве клинических случаев обуславливает сложность диагностики данного заболевания несмотря на имеющийся широкий арсенал методов. Изменение фокуса причинных факторов со специфических возбудителей на условно-патогенную флору также обуславливает значительные трудности в интерпретации результатов бактерiologicalического исследования. К тому же не до конца выясненной остается роль вирусов как этиологического фактора развития хронического эндометрита.

При этом возможности инвазивных методов диагностики достаточно строго обсуждаются клиницистами по поводу целесообразности проведения дополнительных вмешательств во внутреннюю среду матки.

Учитывая это, вопросы лечения хронического эндометрита (ХЭ) и прегравидарной подготовки женщин с данной патологией, вовлеченных в программы ЭКО, также требуют всестороннего анализа. Противоречивым остается рутинное назначение антибактериальной терапии, принципы подбора препаратов, а также эффективность других лечебных мероприятий, в частности физиотерапевтических методик. В этой статье обобщены имеющиеся современные данные по вопросам, касающимся ХЭ: этиологические факторы заболевания, связь с бесплодием и ранними репродуктивными потерями, методы диагностики патологии, лечение и прегравидарная подготовка женщин с данным заболеванием и пути оптимизации ведения этих пациенток для сохранения их репродуктивного потенциала.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, антибиотикотерапия.

Хронічний ендометрит (ХЕ) – це патологічний процес запального генезу, якому притаманні порушення структури і функції ендометрія та переважно ранні репродуктивні втрати: мимовільний викидень, вагітність, що не розвивається, безплідність, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та ембріотрансферу, а також ускладнення вагітності та післяпологового періоду [1, 2].

Фокус на проблему хронічного ендометриту був зміщений порівняно нещодавно, адже клінічна картина захворювання часто є асимптомною або ж зі слабо вираженими проявами. До останніх належать аномальні маткові кровотечі, тазовий біль, диспареунія, лейкорея [3, 4]. Невизначеність у діагностиці, відсутність встановлених патогномічних симптомів змушувало медиків дотримуватися поміркованих

поглядів щодо віддалених наслідків впливу хронічного ендометриу на репродуктивну функцію жінки [5]. Окрім того, провідна роль морфологічної верифікації діагнозу також викликала супротив клініцистів щодо потреби у проведенні інвазивного дослідження, яке саме по собі може мати негативний вплив на внутрішнє середовище матки [6].

Однак зростаюча частота виявлення ХЕ у пацієнок, що зазнавали репродуктивних втрат або страждали на безплідність, змусила прискіпливо розглянути зазначену проблему.

Мета роботи: теоретичний аналіз сучасної наукової літератури з питань хронічного ендометриу та його впливу на репродуктивне здоров'я жінки, етіологічні фактори захворювання, діагностичні маркери та методи лікування і преградивної підготовки жінок з означеною патологією.

Основні аспекти етіології ХЕ

Генез запального процесу в ендометрії матки залишається одним з найбільш дискусійних питань. Основна проблема полягає в тому, що виявити мікробний агент, який спричинив ХЕ, вдається лише у не більш як 40% випадків [7, 8].

Це нагтовхує на думку про мультифакторність етіології даного захворювання. Згідно з класичним визначенням, запропонованим С. Buckley (2002), ХЕ поділяють на два основних типи [9]:

1. Неспецифічний ендометрит (специфічна флора не виявлена). Ендометрит розвивається на фоні бактеріального вагінозу, у ВІЛ-інфікованих пацієнок [10].
2. Специфічний ендометрит – наявний конкретний етіологічний фактор (хламідійний, мікоплазмовий, грибовий, протозойний). Специфічний ендометрит можуть спричинити віруси простого герпесу, цитомегаловірус [11].

За такого поділу ХЕ – на специфічний та неспецифічний – визначається зростання ролі саме мікробних асоціацій у розвитку даного захворювання. Такі типові агенти, як гонококи та хламідії, тим не менше, рідко виявляли у пацієнок із даною патологією [12].

І хоча останнім часом мова йде про зменшення ролі абсолютних патогенів у розвитку ХЕ, низка авторів все таки з певною частотою виявляли випадки комбінованого інфікування слизової оболонки матки хламідіями та гонококами [13].

Обговорюється невизначена роль умовно-патогенної флори у розвитку ХЕ. Стосовно цього багато дослідників зазначали велику роль бактеріального вагінозу у колонізації ендометрія умовно-патогенною флорою [13].

У цілому ж науковці продемонстрували значний внесок у розвиток ХЕ наступних факторів:

- інфекцій, що передаються статевим шляхом, – 94%;
- інфекційно-запальних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду – 39%;
- тривалого використання внутрішньоматкових контрацептивів – 45%;
- інфекційних процесів у піхві та шийці матки, бактеріального вагінозу, стенозу шийки матки, деформації порожнини матки, хронічних запальних захворювань інших органів – 34%;
- ВІЛ-інфекції, часті зміни статевих партнерів та невикористання бар'єрних методів контрацепції – 30%.

Слід зазначити, що наявність трьох та більше із зазначених вище факторів свідчить про високий ризик розвитку ХЕ [14, 15].

Питання вірусної етіології хронічного ендометриу було висунуто досить давно [16, 17], однак єдиної думки щодо цього на сьогодні не сформовано. Зокрема, однократне виявлення у крові ДНК вірусу простого герпесу чи цитомегаловірусу є малоінформативним, адже може свідчити як про вірусносійство, так і про залишковий процес в організмі [12]. Для достовірного встановлення їхнього значення як етіологічного

фактора розвитку ХЕ необхідне виявлення наростаючого титру антитіл (IgM,G) при повторному аналізі.

Таке саме мале значення характерне для бактеріологічного дослідження і ПЛР вмісту піхви, особливо за наявності повноцінної функціонуючої слизової пробки шийки матки. Виявлений у мазках набір патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів характеризує біоценоз піхви [2, 18, 19]. У більшості випадків даний набір не був тотожний виявленому у матці, що може свідчити про низьку предикативну властивість аналізу вагінальної флори для виявлення можливого етіологічного фактора ХЕ [5].

Дослідження із застосуванням нових діагностичних методик демонструвало виявлення мікроорганізмів в ендометрії навіть за його нормального фізіологічного стану [20–24], що залишається досить дискусійним питанням на сьогодні і, ймовірно, може цілком змінити погляд на етіологію ХЕ найближчим часом.

Ключові моменти патогенезу хронічного ендометриу

Ендометрій по праву вважається однією із найбільш динамічних тканин організму людини. Для нього характерна швидка і постійна у часі зміна процесів проліферації, диференціювання, секреції, десквамації та елімінації загиблих клітин [7]. Тому вивчення питання патогенезу ХЕ вимагає комплексного погляду як на причинні фактори виникнення процесу, так і на особливості його перебігу щодо порушень рецепторного апарату тканини та дисгормональних станів організму в цілому, взаємодії факторів імунітету місцевого та системного значення.

Більшість дослідників схиляється до думки, що ХЕ не є типовим гнійно-запальним процесом, тому у більшості випадків антибактеріальна терапія не є патогенетично обґрунтованою, а лише погіршує стан місцевого імунітету, порушуючи нормоценоз жіночої репродуктивної системи [25].

У сучасних умовах особливу увагу звертають на ендометрит вірусної етіології, для якого, як вважають вчені, характерна тривала персистенція вірусу в тканині. Останнє свідчить і про вагомий роль порушень як локального, так і системного імунітету у патогенезі даного захворювання [26].

Запальний процес у матці починається зі зміни мікроциркуляції, хемотаксису нейтрофільних гранулоцитів до зони пошкодження, активації макрофагів [26–28]. У вогнищі запалення активовані макрофаги запускають процеси перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, що супроводжується їхнім пошкодженням у результаті синтезу цитокінів та утворення активних форм кисню [29, 30].

Взаємодія компонентів позаклітинного матриксу з лейкоцитами та біологічно активними молекулами (цитокіни, фактори росту) визначає подальший розвиток запального процесу, включаючи деградуючий вплив протеолітичних ферментів на тканинні структури [31].

При цьому зона пошкодження характеризується гіпоксичним ураженням тканини, порушенням мікроциркуляції та розвитком склеротичних процесів [26, 32, 33].

Патологічна репарація ендометрія призводить до гіперплазії, поліпозу, атрофії та супроводжується порушенням його рецептивності. Рецептивність ендометрія – це здатність ендометрія сприйняти плідне яйце [34, 35]. Максимальна сприйнятливості ендометрія до імплантації розвивається на 20–24-й день менструального циклу. Ключову роль у забезпеченні рецептивності ендометрія забезпечує здатність апікальних клітин до формування піноподій – ультраструктурних виростів цитоплазми цих клітин. При безплідності, пов'язаної з ХЕ, спостерігається дефект утворення піноподій [36].

Ще однією структурною аномалією, яка зумовлює безплідність пацієнок із ХЕ, є утворення синехій – внутрішньоматкових зрощень, які виявляють у більш ніж 50% випадків [37–39].

Отже, тривала персистенція інфекційних агентів в ендометрії спричинює значні морфологічні та функціональні порушення у даній тканині, зокрема процесів проліферації і наступної секреторної трансформації, що призводить до неможливості нормальної імплантації, порушення процесів плацентації та в цілому патологічного перебігу вагітності [33, 40].

Результатом тривалої антигенної стимуляції стає також функціональне перевантаження системи локального імунітету [41, 42], що призводить до поглиблення наявних патологічних змін та замикання «порочного кола». На думку авторів, за тривалості захворювання два та більше місяців запальний процес набуває хронічного характеру і може поширюватися на прилеглий шар біометрія [26]. Означена гостра фаза ендометриту зазвичай триває 8–10 днів з подальшим переходом у підгостру та хронічну форми за відсутності адекватного лікування [43]. При цьому патогенетичні аспекти даного переходу не до кінця з'ясовані [44].

Методи діагностики хронічного ендометриту

Прискіпливе ставлення до діагностики даного захворювання було постульоване Всесвітнім конгресом акушерів-гінекологів у 2007 році. Він постулював, що кожен випадок вагітності, що не розвивається, слід вважати таким, що асоційований з хронічним ендометритом. Зазначається, що діагноз «Вагітність, що не розвивається» акушер-гінеколог повинен закінчувати фразою «Хронічний ендометрит» без додатково-го обстеження [10].

Однак насправді саме питання діагностики даної патології є ключовим у розумінні реальних причин безплідності або ранніх репродуктивних втрат та дає підстави обрати ефективне лікування і належну схему підготовки до програм ЕКЗ.

Діагностика ХЕ є комплексною та включає в себе вивчення анамнезу, аналіз клінічних симптомів, даних ультразвукового, гістероскопічного та морфологічного обстежень з оцінюванням показників місцевого імунітету [45].

Як було зазначено раніше, клінічна картина ХЕ є достатньо різноманітною, у першу чергу, за рахунок превалювання стертих та асимптомних форм, що ускладнюють діагностичний пошук акушера-гінеколога.

За даними S. Bhagwandeem [46], у 35–40% пацієнток взагалі відсутні будь-які клінічні симптоми захворювання. Але навіть за наявності симптомів вираженість клінічної картини ХЕ не корелює з глибиною структурних та функціональних змін у тканині.

Інший погляд на маніфестацію хронічного ендометриту полягає в тому, що проявом захворювання є міжменструальні кровотечі [7, 47]. Частина дослідників відзначає, що основним клінічним проявом ХЕ у 93% випадків є перименструальні кров'янисті виділення, менорагії спостерігалися у 60% випадків, серединні (міжменструальні) кров'янисті виділення – у 40%.

Механізм маткових кровотеч дослідники пов'язували з неповноцінною циклічною трансформацією ендометрія на фоні хронічного запалення, порушення процесів десквамації та регенерації функціонального шару ендометрія [14, 48]. За умов залучення до патологічного процесу міометрія у 71% пацієнток виявлена дисменорея [49].

Однак ключовим «симптомом», причиною звернень жінки з ХЕ до фахівця є безплідність або ранні репродуктивні втрати, у тому числі невдалі спроби ЕКЗ.

Нереалізована нідація може свідчити про запальний процес в ендометрії, а сама процедура ЕКЗ, що включає елемент інвазивного втручання у середовище матки, є фактором ризику розвитку ХЕ [50–52].

Методом діагностики, застосування якого є невід'ємним елементом будь-якого алгоритму ведення пацієнток з без-

плідністю та ранніми репродуктивними втратами, є ультразвукове обстеження. Виконання даного дослідження на 5–7-й день менструального циклу дозволяє виявити наступні маркери ХЕ [53–55]:

- підвищену ехогенність ендометрія у проліферативну фазу;
- зміну товщини ендометрія;
- нерівний контур ендометрія;
- нерівномірне розширення порожнини матки;
- атрофію ендометрія за тривалого перебігу запального процесу;
- неоднорідну ехографічну структуру ендометрія;
- нерівність лінії змикання ендометрія передньої і задньої стінок;
- наявність стороннього тіла у матці;
- гіперехогенні вклучення у проекції базального шару, ефект «обідка»;
- газоподібні пухирці у порожнині матки;
- синехії у порожнині матки;
- дифузно-вогнищеві та кістозні зміни;
- розширення вен біометрія більше 3 мм і параметрія більше 5 мм.

Слід зазначити, що у 50% хворих виявляють більш ніж одну ехографічну ознаку ХЕ [56]. Однак треба розуміти, що більшість дослідників визнає допоміжний характер УЗД для виявлення ХЕ [57].

Методом «золотого стандарту» вважається виявлення під час морфологічного дослідження плазматичних клітин у стромальному шарі ендометрія [3]. Тим не менше, попри початкову очевидність даного маркера, саме морфологічне дослідження, процес його виконання та відтворюваність результатів при повторній діагностиці залишають низку невирішених питань клініцистам та науковцям.

Зокрема, проблемним є виявлення плазмоцитів при вираженій моноцитарній інфільтрації, стромальних мітозах, плазмоцитіодному вигляді стромальних клітин, перидецидуальній реакції, які буває важко відрізнити між собою навіть досвідченим морфологом [5].

Разом з тим, при загальноновизнаній точці зору стосовно того, що основною ознакою ХЕ при виконанні гістологічного дослідження є виявлення запальних інфільтратів, утворених лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, грануляційними композитами у стромі ендометрія [58], обговорюються саме гістофізіологічні особливості плазматичних клітин [59]. Більшість дослідників вважає, що виявлення маркера CD138 є маркером мембранного білка, який використовують у якості імунологічного маркера плазматичних клітин. Вважається, що для встановлення діагнозу ХЕ іноді достатньо мінімум двох клітин у полі зору (при збільшенні у 400 разів) [60, 61].

Інші дослідники зазначають, що така прив'язка до даного маркера зумовлюватиме недодіагностику ХЕ, за якої стромальні інфільтрати мають лише лімфоїдний характер [62].

В одному з досліджень у жінок з безплідністю були виявлені численні стромальні В-лімфоцитарні (CD20+) інфільтрати і залозисті поодинокі В-клітини [63], в той час як щільність решти субпопуляцій лейкоцитів – Т-клітин, НК, макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів – не відрізнялася від такої у нормальній слизовій.

Випадки ХЕ, асоційовані із хламідійною інфекцією, також характеризуються високим вмістом у стромі CD20+, а в 11% випадків формують щільні вогнищеві скупчення за типом лімфоїдних фолікулів. При цьому спостерігається неповноцінна секреторна трансформація залоз і розвиток фіброзу стромі [64].

Тим не менше, група дослідників встановила, що рівень детекції ХЕ при виконанні імуногістохімічного дослідження був суттєво вищий порівняно з ізольованим зафарбову-

ванням гематоксиліном та еозином – 56% та 13% відповідно ($P < 0,01$) [65].

Слід відзначити, що імуногістохімічне дослідження характеризується низькою варіабельністю результатів при виконанні їх різними дослідниками, що свідчить на користь даного маркера як одного з найнадійніших [5].

Однак все таки відсутність стандартизованої схеми проведення імуногістохімічного дослідження для виявлення антигену CD138 на поверхні плазматичних клітин, єдності науковців у погляді щодо необхідної кількості клітин для встановлення діагнозу ХЕ, а також варіація результатів морфологічного та імуногістохімічного дослідження залежно від місця забору зразка і поширеності процесу в матці ставить під сумнів можливість абсолютно точної діагностики ХЕ даними методами. Підтвердженням цього є відсутність чітко сформованих діагностичних критеріїв ХЕ на міжнародному рівні [5].

На особливу увагу сьогодні заслуговує гістероскопічне дослідження. Погляди щодо чутливості та специфічності методики є суперечливими. Одна група вчених зазначає високу ефективність використання даного методу, відзначаючи наступні п'ять основних критеріїв ХЕ [66]:

- 1) «полуничний симптом» – великі ділянки гіперемії ендометрія з білими точковими плямами;
- 2) фокальна гіперемія – малі ділянки гіперемії ендометрія;
- 3) геморагічні плями – ділянки крововиливів з нерівними контурами;
- 4) мікрополіпи – вирости ендометрія розмірами < 1 мм;
- 5) потовщення та блідість ендометрія у проліферативну фазу у зв'язку з набряком стромы (що є нормальною знахідкою у секреторну фазу).

Виявлення мікрополіпів при гістероскопічному дослідженні характеризуються високим позитивним та негативним предикативним значенням (93,7% та 89,2% відповідно) [67]. У цілому мікрополіпи були виявлені у 96 випадках (11,7% від усіх проведених гістероскопічних досліджень), у 90 (93,7%) з яких було гістологічно підтверджено діагноз ХЕ. У жінок, у яких мікрополіпи виявлені не були, частота детекції ХЕ була нижчою [67].

Інші дослідники відзначають низьку діагностичну цінність гістероскопії, зокрема офісного варіанта проведення [68–71].

Тому все таки клініцисти схильні вважати, що гістероскопія є допоміжною стосовно гістологічного дослідження. При цьому всі проведені дослідження не втрачають своєї цінності при комплексному їхньому аналізі у кожному конкретному клінічному випадку.

Лікування ХЕ у рамках програм ЕКЗ

Ведення пацієнток у рамках програм ЕКЗ зазвичай включає в себе виконання досить широкого спектра клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. При цьому погляд на окремий «матковий фактор», що включає стоншення ендометрія, порушення його рецептивності та гемодинаміки в судинному руслі матки, часто співвідноситься з встановленням діагнозу «Хронічний ендометрит» та результує у спробу лікування даного захворювання.

Погляд на антибіотикотерапію як ключовий момент успішного ведення пацієнтки з ХЕ має під собою вагомий доказ ефективності такої тактики [13].

Однак, на думку низки авторів, ХЕ у більшості випадків не потребує лікування антибіотиками, за винятками випадків виявленого причинно-значущого агента [53, 72, 73, 74].

Тим не менше, ефективність такого лікування підтверджується зростанням показників, які характеризують успішність програм ЕКЗ. До них належать:

- IR (implantation rate, рівень імплантації) – відсоткове співвідношення кількості ембріонів, які успішно про-

йшли етап імплантації, до загальної кількості ембріонів при ембріотрансфері,

- CPR (clinical pregnancy rate) – показник клінічно підтверджених вагітностей (наявне серцебиття плода на 6–7-у тижнях гестації),
- LBR – показник живонароджених дітей у циклах ЕКЗ [75].

Зокрема дослідження, у якому діагноз ХЕ був підтверджений гістероскопічно та культурально, продемонструвало зростання рівня успішності імплантації на 37% порівняно з таким до лікування. Однак показник достовірно не відрізнявся від такого у когорті жінок, у яких повторно обстеження після лікування виявило персистенцію інфекційного процесу. Схеми, що застосовувалися, були наступними: жінки, інфіковані звичними грампозитивними мікроорганізмами, отримували амоксицилін та клавуланат двічі на день 8 діб, а за виявлення грамнегативних мікроорганізмів їм призначали ципрофлоксацин двічі на день 10 діб. У жінок з виявленими мікоплазмою та уреоплазмою для лікування використовували джозаміцин у дозі 1 г двічі на день 12 діб [3].

Кількість клінічно підтверджених вагітностей становила 65,2% у жінок з ХЕ з встановленою ефективною санацією порівняно з 33% у тих, у кого інфекція персистувала ($P = 0,039$). Аналогічний показник через рік після антибіотикотерапії становив 74,8% у жінок з ерадикацією інфекційного агента проти 24,4% у пацієнток, у яких такого ефекту лікування досягнути не вдалося. Щодо рівня народжень живих дітей, то він становив 60,8% в успішно пролікованих пацієнток та 13,3% – у жінок з неуспішною терапією ($P = 0,02$) [3].

Ще одна група дослідників провела систематичний огляд та мета-аналіз даних і встановила, що проведення антибактеріальної терапії було асоційоване з вищими показниками таких параметрів, як OPR (ongoing pregnancy rate) – кількість прогресуючих вагітностей (таких, за яких серцебиття плода зареєстроване при УЗ-обстеженні у терміні більше 12 тиж), LBR, CPR та IR, порівняно з такими у жінок з персистувальним інфекційним процесом [76].

Щодо конкретних схем, то використання доксицикліну – антибіотика широкого спектра дії, визнане стандартною терапією для профілактики внутрішньоматкової інфекції після переривання вагітності та використовувалося у всьому світі протягом тривалого часу для лікування ХЕ [5].

Групою авторів на чолі з Johnston-MacAnanny було проведене наступне дослідження. Було визначено, що 66,7% жінок з діагнозом ХЕ, встановленим на підставі імуногістохімічного дослідження з виявленням маркерів плазматичних клітин, були виліковані за допомогою вживання доксицикліну (200 мг / добу протягом 14 днів); використання схеми другої лінії, що включає ципрофлоксацин та метронідазол (500 мг кожного дня протягом 14 днів), дозволило вилікувати решту пацієнтів [77].

Kitaya et al. також повідомили, що 92,3% (108/117) хворих на ХЕ з повторними репродуктивними втратами були виліковані за допомогою тієї самої схеми з доксицикліном [78]. Додатково лікування за допомогою комбінації офлоксацину (400 мг / добу протягом 14 днів) та метронідазолу (500 мг / добу протягом 14 днів) дозволило вилікувати решту 8 з 9 пацієнтів. Загалом рівень вилікування становив 99,1% (116/117).

Стосовно противірусного лікування, у тому числі в рамках підготовки до ЕКЗ, при очікуваній вірусній етіології заpalення використовують супресивний режим вживання противірусних препаратів, що попереджує перехід інфекційного процесу у латентну форму та сприяє повній елімінації [79]. При цьому тривалий стан контрольованої ремісії і блокада реплікації вірусу на фоні вживання аналогів нуклеозидів дає можливість досягти морфологічного та імунологічного відновлення тканин [80].

Однак окрім ерадикації інфекційного агента перед фахівцями стоїть питання відновлення адекватного морфофункціонального стану ендометрія для забезпечення успішної імплантації та прогресування вагітності. Однозначної думки щодо раціональної підготовки жінок з ХЕ до вагітності, у тому числі в циклах ЕКЗ, немає. Європейська асоціація репродукції та ембріології зазначає, що попри наявність даних щодо зростання рівня живонароджень у пацієнток, які пройшли антибіотикотерапію, даних недостатньо для рутинного скринінгу на наявність ХЕ у жінок з репродуктивними втратами [81]. Разом з тим окремі дослідники інформують про гістероскопію як важливий компонент прегравідарної підготовки, що дає можливість як діагностувати наявну патологію, так і провести конкретні лікувальні заходи (видалення патологічного субстрату з порожнини матки) [82].

Питання алгоритму дій після ліквідації запального процесу в ендометрії обов'язково повинне включати відновлення його гормонорегуляції. Важливу роль при цьому відіграє правильно підібрана терапія із використанням комбінованих оральних контрацептивів [83]. Їхнє вживання поряд із пригніченням овуляції також приводить до згущення цервікального слизу, що попереджує повторне інфікування внутрішнього середовища матки [13]. Однак єдиного підходу щодо препаратів та схеми їхнього застосування на сьогодні немає.

Обговорюються перспективи використання метаболічної терапії, спрямованої на корекцію ацидозу, однак конкретних рекомендацій в рамках прегравідарної підготовки сформульовано не було [84].

В умовах невизначених можливостей медикаментозної корекції особливий інтерес становлять методи фізичного впливу на ендометрій. Пропонується диференційований підхід з урахуванням тривалості запального процесу, морфологічного типу прояву запалення, віку пацієнтки та ін. [13]. Відзначають доцільність призначення цих заходів після втрати вагітності та у віддалений період на 5–7-й день менструального циклу у кількості 10–30 процедур на курс лікування [85]. Зокрема, демонстрували свою ефективність електроімпульсна терапія, імпульсне електростатичне поле низької частоти [86, 87], ін-

терференційні струми, низькочастотна магнітотерапія [88], лазеротерапія [89]. Не втратила актуальності методика застосування електрофорезу лікарських засобів імпульсним струмом і дія ультразвуку в імпульсному режимі [85].

Застосування фізіотерапії дозволяє не тільки знизити рівень прозапальних цитокінів у патологічному вогнищі та відновити гемодинаміку у судинах матки, а й приводить до деградації колагену 3-го типу, що превалює в ендометрії при хронічному запальному процесі [13].

Окремі автори відзначали також позитивний вплив фізіотерапевтичних методів на рівень експресії стероїдних рецепторів в органах-мішенях репродуктивної системи жінки [87–89]. Отже, даний аспект потребує подальшого вивчення для конкретизації алгоритму призначення та оцінювання його ефективності.

Хірургічна корекція наявних структурних аномалій (синехій, поліпів) в результаті тривалого запального процесу у порожнині матки висвітлена у відповідних публікаціях. Слід лише зазначити, що, на думку Європейської асоціації репродукції та ембріології, недостатньо даних для рекомендації проводити рутинне видалення поліпів ендометрія жінкам із репродуктивними втратами в анамнезі.

ВИСНОВКИ

Хронічний ендометрит попри очевидну роль як причинного фактора безплідності, невиношування вагітності залишається складною клінічною проблемою як з позицій точної діагностики, так і ефективного лікування. Різноманітність морфологічних форм, превалювання того чи іншого триггерного агента запального процесу у кожному конкретному випадку, різниця в адаптивних можливостях організму змушує розвивати підхід до даної проблеми в рамках персоніфікації схем ведення пацієнток з порушеннями репродуктивної сфери. Наявність супутніх захворювань інших систем та органів, які здатні впливати на гормональний баланс в організмі жінки та відповідно підтримувати патологічні процеси у статевих органах, заохочує до мультидисциплінарного підходу у веденні пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Гайдук Анастасия Дмитриевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Есин Наталья Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рудакова Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Леч. Врач. – 2010. – № 3. – С. 46–49.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: рук. для практ. врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.
3. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018;79.
4. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *ClinExpReprod Med* 2016;43:185–92.
5. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;45(5):951–960.
6. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician* 1995; 52: 217–222.
7. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 104–109.
8. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technology outcomes / E.S. Pelzer, J.A. Allan, K. Cunninghametal. // *Hum. Reprod.* – 2011. – V. 26, № 7. – P. 1799–1812.
9. Buckley CH. Biopsy pathology of the endometrium. *Arnold* 2002; 289p.
10. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева и др. – СПб, 2014. – 31 с.
11. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е.А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 2–8.
12. Cicinelli E, DeZiegler 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.
13. Базина М.И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: Автореф. дисс. ... д. м. н. – М., 2016. – 52 с.
14. Рудакова Е.Б. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Леч. врач. – 2013. – № 11. – С. 10–14.
15. Кондриков Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Прат. мед., 2008. – 344 с.

16. Giraldo-Isaza MA, Jaspan D, Cohen AW. Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses. *ObstetGynecol* 2011; 117: 466–467.
17. Frank TS, Himebaugh KS, Wilson MD. Granulomatous endometritis associated with histologically occult cytomegalovirus in a healthy patient. *Am J SurgPathol* 1992; 16: 716–720.
18. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
19. Современные принципы предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов и др. // Дальневосточный мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 28–31.
20. Chen C, Song X, Wei Wetal. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875.
21. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9: 208.
22. 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.
23. 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.
24. Verstraalen 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.
25. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин, Л.Г. Гогсадзе, И.Г. Гогсадзе, Ю.Н. Пономарева // *Лечащий врач.* – 2014. – № 6. – С. 76–79.
26. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В.В. Лихачева, В.Н. Зорина, Я.Н. Третьякова, Л.Г. Баженова, Т.В. Третьякова, Л.В. Ренге // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 25–32.
27. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите / Ю.А. Петров // *Валеология.* – 2011. – № 4. – С. 44–50.
28. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова и др. // *Лечащий врач.* – 2012. – № 3. – С. 42–45.
29. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите / Я.Н. Третьякова, В.В. Лихачева, В.Н. Зорина и др. // *Проблемы репродукции.* – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 74–80.
30. Лысенко О.В. Провоспалительные цитокины и SFAS-лиганд у женщин с гиперплазией и полипами эндометрия и бесплодием. Репродуктивные технологии сегодня и завтра / О.В. Лысенко // *Материалы XXI международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека.* – СПб, 2011. – С. 64–65.
31. Быков В.Л. Функциональная морфология больших гранулярных лимфоцитов в эндометрии человека / В.Л. Быков // *Морфология.* – 2001. – Т. 119, № 2. – С. 70–76.
32. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Н.Н. Чарторижская // *Проблемы репродукции.* – 2013. – № 1. – С. 78–85.
33. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: обзор литературы / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко // *Сибирское медицинское образование.* – 2013. – № 2. – С. 62–66.
34. Функциональная активность эндометрия влияет на результативность ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / А.А. Бурлев, Л.Н. Кузьмичев, А.С. Онищенко и др. // *Проблемы репродукции.* – 2010. – № 2. – С. 41–52.
35. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова и др. // *Уральский медицинский журнал.* – 2013. – № 4. – С. 60–64.
36. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgai et al. // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456.
37. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, N 4. – 386–391 p.
38. Heinonen P.K. Intrauterine adhesions -Asherman's syndrome / P.K. Heinonen // *Duodecim.* – 2010. – Vol. 126, № 21. – P. 86–91.
39. Post-urethral aspiration syndrome: is there value in an anti-adhesion agent? / H. Fernandez, J.L. Benifla, X. Fritel et al. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2012. – Vol. 41, N 2. – P. 8–12.
40. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова и др. // *Лечащий врач.* – 2012. – № 3. – С. 42–45.
41. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП / В.С. Корсак, И.В. Мосягина, М.В. Рулев и др. // *Проблемы репродукции.* – 2012. – № 4. – С. 35–39.
42. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебрянникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Ванке и др. // *Проблемы репродукции.* – 2014. – № 4. – С. 62–67.
43. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршаллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.
44. Сеидова Л.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала / Л.А. Сеидова, С.Г. Перминова, Т.А. Демур // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 5. – С. 74–79.
45. Серебрянникова К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / Серебрянникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – № 6. – С. 53–59.
46. Bhagwandeon, S.B. Chronic endometritis.A clinical and hislopaiho-Jogicat study / S.B. Bhagwandeon // *Med J Zambia.* – 1976. – Vol. 10, Jfe 4. – P. 99–105.
47. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности / И.Г. Шестакова // *Гинекология.* – 2009. – № 4. – С. 55–57.
48. Клинические и лечебные особенности хронического эндометрита / О.А. Пересада, М.Н. Соколовская, И.А. Верес и др. // *Охрана материнства и детства.* – 2010. – № 1–15. – С. 65.
49. Неймарк А.И. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста / А.И. Неймарк, Н.В. Шелковникова // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 4. – С. 100–103.
50. Адаптационные возможности организма женщин с трубноперитонеальным бесплодием после реконструктивно-пластических операций и эфферентной терапии / Э.М. Бакуридзе, Г.А. Шевелева, В.Г. Филимонов и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 7–1. – С. 25–29.
51. Буравченко Н.Б. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ / Н.Б. Буравченко, В.М. Здановский // *Пробл. репродукции.* – 2009. – № 3. – С. 49–53.
52. Волкова Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // *Пробл. репродукции.* – 2012. – № 2. – С. 57–62.
53. Зайнетдинова Л.Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубноперитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями / Л.Ф. Зайнетдинова // *Вестн. ЮУрГУ.* – 2010. – № 6. – С. 33–36.
54. Келлэт Е.П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы) / Е.П. Келлэт, А.В. Шуршаллина, И.Е. Корнеева // *Пробл. репродукции.* – 2010. – № 2. – С. 16–20.
55. Применение «мягкого» протокола стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 51–56.
56. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, Е.В. Полторака, Е.Б. Лузин и др. // *Вестн. Новосибирск. гос. ун-та. Серия: Биология, клинич. мед.* – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 20–25.
57. Шешукова Н.А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.А. Шешукова, И.Л. Макаров // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 2. – С. 72–75.
58. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada, S. Taguchi et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – V. 27, № 12. – P. 3474–3480.
59. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М.А. Левкович, В.А. Линде, В.О. Андреева и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 10–14.
60. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy / A. Robson, L.K. Harris, B.A. Innes et al. // *Faseb. J.* – 2012. – V. 26, № 12. – P. 4876–4885.
61. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil / J. Wilkens, V. Male, P. Ghazal et al. // *J. Immunol.* – 2013. – V. 191, № 5. – P. 2226–2235.
62. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ / S.M. Laird, N. Mariee, L. Wei et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – V. 26, № 6. – P. 1331–1337.
63. In vitro fertilization pregnancy in a

- patient with proven chronic endometritis / H.M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic, L. Amerycckx et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – V. 91, № 4. – P. 1293. e9–11.
64. The presence and regulation of connective tissue growth factor in the human endometrium / J.A. Maybin, J. Barcroft, U. Thiruchelvam et al. // *Human Reprod.* – 2012. – V. 27, № 1. – P. 1112–1121.
65. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *FertilSteril* 2015; 104: 927–931.
66. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):162-173.e2.
67. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbalzo V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386–1389.
68. Bouet PE, ElHachem 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 I ndiagnosis. *FertilSteril* 2016; 105: 106–110.
69. Guo GL, Chen SY, Zhang W, Zhang C, He L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. *ClinExpObstetGynecol* 2013; 40: 250–252.
70. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbiocultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J ObstetGynecol* 2018; 218: 602.e1–602.e16.
71. Knudtson EJ, Shellhaas C, Stephens JA, Senokozieff M, Ye H, Iams JD. The association of chronic endometritis with preterm birth. *Am J ObstetGynecol* 2007; 196: 337.e1–337.e4.
72. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита / Д.Ч. Гультар и др. // *Вестн. РУДН. Серия Медицина.* – 2011. – № 5. – С. 261–267.
73. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 1. – С. 76–80.
74. Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: Is it necessary or not? / P. Bakas, O. Gregoriou // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – V. 165, № 1. – P. 133–134.
75. 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(5):640–647.
76. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 103–112.
77. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437–441.
78. 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.
79. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е.В. Дюжева, Е.А. Коган, Е.А. Калинина и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 7–2. – С. 39–45.
80. Точиев Г.Ф. Возможности прогнозирования неразвивающейся беременности / Г.Ф. Точиев, С.С. Барабашева, Н.В. Бучнева // *Информационные технологии в медицине и фармакологии: Сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф.* – М., 2014. – С. 14–16.
81. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018 Apr 6;2018(2):hoy004.
82. Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;(2(2)):83-86.
83. Предгравидарная подготовка при неспецифических воспалительных процессах наружных гениталий / Ф.К. Тетелютин, Е.В. Василькова, Е.Г. Шилиева и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 6. – С. 103–107.
84. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод, пособия и клинич. протоколы. – 2-е изд. / В.М. Сидельникова. – М.: ООО «МЕДпресс-информ», 2011. – 224 с.
85. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева, В. Н. Серов и др. // *Рос. вестн. акушера-гинекол.* – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 50–54.
86. Здановский В.М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В.М. Здановский, Н.В. Буравченко // *Рос. вестн. акушера-гинекол.* – 2010. – № 4. – С. 39–42.
87. Системный ангиогенез у больных хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В.А. Бурлев, О.Л. Шишканова, Н.А. Ильясова и др. // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 10–15.
88. Применение динамической магнитотерапии в программе реабилитации женщин после обострения хронического сальпингоофорита / И.Е. Рогожина, Е.Н. Джуриная, Ю.М. Райгородский и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 7–1. – С. 58–62.
89. Мальцева Л.И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина // *Акушерство и гинекол.* – 2012. – № 3. – С. 49–53.

Статья поступила в редакцию 29.03.2020