
Обзор литературы

УДК 618.14-002:618.177:618.39

DOI 10.52246/1606-8157_2022_27_2_42

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Д. В. Смирнова¹,
А. М. Герасимов¹, доктор медицинских наук,
Л. В. Кулида², доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
Т. В. Вертелецкая², кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ Обсуждаются проблемы этиологии и патогенеза хронического эндометрита, а также его диагностики и лечения и роли в патогенезе нарушения репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, эндометрий, невынашивание беременности.

* Ответственный за переписку (corresponding author): smirnovadv8@gmail.com

Воспалительные заболевания органов малого таза имеют не только медицинское, но и социальное значение, занимая значимое место в структуре гинекологической патологии репродуктивного возраста [1, 2].

Вектор репродуктивной медицины в рамках сложившейся демографической ситуации, а именно низкой рождаемости, должен быть направлен на разрешение дискуссионных аспектов по проблемам репродукции. Сегодня все больший интерес гинекологического сообщества вызывает такая патология, как хронический эндометрит (ХЭ), который диагностируется у 88 % женщин репродуктивного возраста [3]. Взаимосвязь между данной патологией эндометрия и бесплодием, а также различными негативными исходами беременности активно обсуждается в настоящее время [4, 5].

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является ведущей причиной нарушения фертильности у женщин, потерь беременности,

расстройств менструальной функции, гормональных изменений, неудовлетворительных результатов использования вспомогательных репродуктивных технологий [2, 3, 6, 7, 8]. Начало терапии ХЭ, нередко несвоевременное ввиду стертости и неспецифичности клинических симптомов заболевания, часто совпадает со временем осознания пациенткой репродуктивных проблем [9, 10].

Многие исследователи, обратившись к проблеме ХЭ в высокотехнологичную эру диагностики гинекологических болезней, вскрыли парадокс – большинство случаев заболевания остаётся неучтенным, а значит, и нелеченым [11].

Данные по распространенности ХЭ на территории Российской Федерации разнятся – от 2 до 73 %, что, вероятно, связано с различными подходами исследователей к диагностике данной патологии эндометрия [12, 13]. По результатам ряда исследований, частота патологии эндометрия при первичном и вторичном бесплодии

существенно не различается и находится на высоком уровне (85,96 и 91,53 %, соответственно) [14]. В недавнем проспективном исследовании женщин с привычным невынашиванием беременности частота ХЭ составила от 14 до 27 %, что связано с различными подходами к диагностике данной патологии [15].

Заболеемость ХЭ растет, что связано с большим числом факторов риска, таких как ранний сексуальный дебют, инвазивные процедуры на органах репродуктивной системы, инфекции мочевыводящих путей, дисбиоз влагалища, частая смена половых партнеров и предшествующие прерывания беременности [3].

Считается, что первопричиной развития ХЭ являются микроорганизмы. Ряд авторов указывает на нестерильность эндометрия [13]: из нижних отделов генитального тракта происходит непрерывное воздействие восходящей инфекции на эндометрий, хотя известно, что в менструацию осуществляется его физиологическая защита от микроорганизмов. Однако при определенных обстоятельствах данный механизм может оказаться малоэффективным для защиты эндометрия от патогенных агентов, в результате чего, возможно, в нем происходит развитие воспалительного процесса с тенденцией к хронизации [13, 17]. Представление о матке как о нестерильном органе все-таки оставляет вопросы: какая же флора стала агрессором – привнесенная или собственная [18].

Долгое время считалось, что полость матки в норме стерильна [19], хотя эта гипотеза была опровергнута. Недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются и у здоровых женщин в слизистой оболочке матки [5]. В физиологических условиях она заселена множеством микроорганизмов, принадлежащих в основном к видам лактобацилл, поэтому выделение микроорганизмов в эндометрии не обязательно коррелирует с воспалением [20]. Было показано, что слизистая пробка шейки матки недостаточно блокирует восходящий путь бактерий из влагалища [21]. По результатам анализов культуральных посевов из эндометрия у пациенток с ХЭ были выявлены патогенные микроорганизмы только у 73 %, из них в 32,6 % случаев были выделены те же виды бактерий, что и во влагалище. У 20 % женщин некоторые виды бактерий определялись только в слизи-

стой оболочке матки [17]. Приведенные данные показывают, что невозможно предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ только по посеву из влагалища.

По данным современных источников, любые микроорганизмы из влагалищно-шеечной экосистемы (кроме лакто- и бифидобактерий) могут стать причиной развития эндометрита [22], что говорит о необходимости учёта роли условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в генезе ХЭ.

По новейшим данным, только у 14 % женщин выделяются монокультуры бактерий, в то время как у остальных – ассоциации из 2–6 видов микроорганизмов [7]. Часто в качестве возбудителя признается УПМ. Наиболее частыми инфекционными агентами сегодня являются обычные бактерии, часто встречающиеся в урогенитальной области, такие как *Streptococcus* (27 %), *E. coli* (11 %), *Enterococcus faecalis* (14 %) и *Ureaplasma urealyticum* (11 %) [23].

Возможна смена ведущего микробного агента на представителя УПМ при длительности патологического процесса более двух лет [9]. Отмечена спонтанная или медикаментозная элиминация возбудителя, не ведущая в последующем к самостоятельному восстановлению поврежденной ткани [24]. В ряде случаев патоген определяется в полости матки, но не обнаруживается во влагалище и цервикальном канале. Данный факт объясняют меньшей устойчивостью возбудителя к терапии при его локализации в нижнем отделе генитального тракта [9, 24]. В исследовании Н. А. Гомбелевской (2015) было продемонстрировано, что у 25 % больных в цервикальном канале не удается обнаружить бактерии, присутствующие в эндометрии [25].

Часто причина ХЭ остается неизвестной [6]. Сегодня существование микроорганизмов в эндометрии стало общепризнанным, и считается, что именно они являются первостепенной причиной ХЭ, а эффективная в большинстве случаев антибиотикотерапия может служить косвенным тому подтверждением [16, 28–29].

Однако, по мнению большинства исследователей, инфекционный агент является лишь пусковым фактором в развитии ХЭ [2, 22, 30]. Вирусы и бактерии зачастую обладают тропизмом к сосудистой стенке, что нарушает структуру клеток эндотелия и тромбоцитов, повреждает их мем-

браны, повышает коагуляционный потенциал крови с последующим нарушением микроциркуляции и развитием гипоксии, являющейся причиной оксидативного стресса [31].

Персистенция микроорганизма и/или особенности местной иммунной защиты являются базисом развития каскада вторичных повреждений. Таким образом, при ХЭ речь идет о нарушении баланса воспалительных и противовоспалительных факторов, в частности о дисфункции эндометрия [12], которая выражается в избыточном воспалительном ответе. На сегодняшний день рекомендуется рассматривать ХЭ именно с позиций избыточности воспалительной реакции, характерной для нормальной менструации [32]. Вовлеченность сосудистого компонента в развитие патогенеза ХЭ и полученные доказательства взаимодействия систем коагуляции и воспаления позволили по-новому взглянуть на механизмы развития тканевого фиброза. Спровоцированная воспалением дисфункция эндометрия сопровождается расстройствами как сосудистого гомеостаза, так и процессов репарации в матке. Подавление местной фибринолитической активности усиливает ангиогенез, провоцирует гиперплазию соединительной ткани и образование синехий. Все это создает ядро для формирования структурных изменений слизистой оболочки матки – дистрофических, гиперпластических (чаще очаговых) или склеротических. Фиброз, ведущий к изменению стромы эндометрия с поражением рецепторного поля, нарушением паракринной регуляции, в итоге может стать причиной дефектов имплантации трофобласта, бесплодию, потере беременности в ранние сроки, а также формированию привычного невынашивания.

Иммунологическая перестройка при ХЭ остается предметом изучения. Мало изучены механизмы хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, не учитывается полиморфизм микробной флоры в зависимости от иммунореактивности.

На современном этапе также актуальна аутоиммунная теория развития ХЭ [11, 26], которая до сих пор служит объектом дискуссий среди акушеров-гинекологов, репродуктологов и иммунологов [3, 6]. Показано, что продолжительная персистенция представителя УПМ в организме женщины может способствовать аутоиммунным

процессам, поскольку они имеют перекрестные антигены с тканевыми антигенами хозяина [3, 27].

Изменения микробиоты эндометрия и развивающееся хроническое воспаление может влиять на женскую фертильность, но патогенетические механизмы развития данного состояния до конца не объяснены и требуют дальнейшего изучения [16].

Увеличение количества стертых клинических форм ХЭ не только затрудняет диагностику, но и откладывает своевременное лечение пациенток, способствуя прогрессированию и хронизации воспалительного процесса [1]. При ХЭ нет четких критериев диагностики и классической клинической картины, поэтому для постановки диагноза и разработки персонализированного подхода при бесплодии у женщин требуется патоморфологическая верификация диагноза [33].

Отмечено, что в 38 % наблюдений ХЭ протекает атипично [26]. Из наиболее типичных симптомов ХЭ женщины могут отмечать: маточные кровотечения, перименструальные кровянистые выделения, хронические тазовые боли, диспареунию, периодические тянущие боли внизу живота. Иногда появляются лейкоррея и симптомы со стороны мочевыводящих путей – неприятные гнойные выделения из влагалища с учащенным мочеиспусканием и/или симптомами, сходными с циститом, а также с сопутствующим раздражением мочевого пузыря. В некоторых случаях ХЭ наблюдается умеренная лихорадка. Ряд авторов считает наиболее информативными для распознавания ХЭ такие клинические симптомы, как циклические маточные кровотечения (94 %) и стойкий болевой синдром (56 %) [7, 13, 26].

Эхографические критерии ХЭ: уменьшение толщины эндометрия, неровность линии смыкания, расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, визуализация пузырьков газа в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия – впервые разработаны В. Н. Демидовым (1993) [22]. Среди исследователей остается дискуссионным вопрос об информативности ультразвукового исследования в диагностике ХЭ. Существует мнение, что измерение толщины эндометрия имеет преимущество не столько в диагностике ХЭ, сколько в определении прогноза фертильности [22].

В 2006 г. Ю. П. Титченко [33] рассчитал индекс васкуляризации эндометрия, который является отражением процентного содержания сосудистых элементов в интересующем объеме мышечной ткани. В настоящее время оценка кровотока в мио- и эндометрии проводится с использованием цветового доплеровского картирования и спектральной доплерометрии. Большинство исследователей считают, что доплерометрия предназначена не для диагностики ХЭ, а для установления оптимальных условий, необходимых для зачатия [22].

Морфологическое исследование эндометрия по сей день остается «золотым» стандартом диагностики ХЭ [6, 24]. Диагностическими критериями ХЭ при гистологическом исследовании остаются: наличие лимфоидных инфильтратов, присутствие в строме плазматических клеток, очаговый фиброз стромы эндометрия и кольцевидный склероз сосудов [1, 17]. Выявление только одного или двух вышеописанных критериев воспаления, как и наличие или отсутствие плазматических клеток, вызывает у патоморфологов сомнение в достоверности диагноза ХЭ, поэтому проведение исследований, направленных на разработку морфологических диагностических критериев ХЭ, остается приоритетным вектором современной науки. Наличие плазматических клеток в эндометрии подтверждается иммуногистохимическим исследованием с антителами к CD38 и CD138 [1].

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о наиболее благоприятном дне забора биоптата эндометрия для диагностики ХЭ. В ряде исследований с этой целью выбрали 5–8-й день менструального цикла, потому что при проведении гистологического исследования в пролиферативную фазу цикла ХЭ выявляется с большей частотой. Другие авторы не обнаружили различия в выявлении ХЭ в зависимости от фазы цикла [34]. В данной работе при морфологическом исследовании эндометрия плазматические клетки обнаруживались с одинаковой частотой во всех фазах цикла.

Были предприняты попытки визуально диагностировать ХЭ с помощью гистероскопии. Cicinelli et al. (2018) сообщили о высокой чувствительности и специфичности данного способа диагностики, а также предложили гистероскопические критерии ХЭ, такие как: очаги гиперемии

с наличием белой центральной точки (симптом клубники), наличие бляшек, неравномерность толщины и окраски эндометрия, гиперемия слизистой оболочки, полиповидные образования, очаговая гипертрофия слизистой оболочки и точечные кровоизлияния. М. Р. Оразов (2020) и др. отмечают, что визуальная диагностика ХЭ с помощью гистероскопии не всегда совпадает с гистологическим диагнозом [16].

Лабораторное исследование менструальных выделений пока малоизученный, но в то же время перспективный неинвазивный способ ранней диагностики гинекологических заболеваний [35]. Предложено несколько способов диагностики ХЭ, основанных на изучении менструальных выделений: при концентрации РАЛ-2 в МВ более 640 мкг/мл [36], эндометриального белка гликоделина менее 22,2 мкг/мл [37], церулоплазмينا более 850 мг/дл [38]. Измерение концентрации ИЛ-6 в МВ считают потенциально пригодным для скрининга ХЭ, а также для динамической оценки эффективности его лечения [39].

Таким образом, анализ мировой и отечественной литературы показал отсутствие единого стандартизированного подхода к диагностике ХЭ. Национальные клинические рекомендации также содержат крайне скудную информацию по проблеме ХЭ и рекомендуют лишь гистологическое исследование для верификации данного диагноза [1], хотя, как было сказано выше, морфологическое исследование имеет определённые недостатки.

Тактика ведения женщин с бесплодием и привычной потерей беременности, обусловленными воспалительными заболеваниями органов малого таза, должна быть комплексной и персонифицированной [1]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования в лечении ХЭ гормональной поддержки [2, 6, 26]. В настоящее время считается, что при ХЭ гормонотерапия может быть назначена только при наличии гипофункции яичников или ановуляции. Однако согласно последним мета-анализам, гормональная поддержка необходима при ХЭ не столько для увеличения толщины эндометрия и улучшения его микроциркуляции, сколько для уменьшения избыточного системного воспалительного ответа [6, 7].

Наиболее часто на практике лечение ХЭ представляет собой многоступенчатый процесс, благодаря которому именно ступенчатый подход в последующем и способствует наступлению гестации и её вынашиванию [2, 6, 34, 40].

На первом этапе для элиминации возбудителей используются антибактериальные препараты широкого спектра действия и/или в сочетании с противовирусными, если в ходе исследования была обнаружена микст-инфекция в тандеме с вирусным инфицированием [41]. Выбор антибактериального препарата для лечения ХЭ происходит с учётом бактериологического (культурального) исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала, результатов антибиотикограммы и характера применяемой в течение последнего года антимикробной терапии [40]. В случае, если патоген не был идентифицирован или микробиологическое исследование не проводилось, то терапию начинают эмпирически. Для этого используются антибактериальные и противовирусные препараты широкого спектра действия с их возможной заменой при отсутствии положительного эффекта [9]. Базовой антибактериальной терапией является комбинация фторхинолонов, цефалоспоринов третьего поколения, макролидов и нитроимидазолов. Кроме того, возможно использование сочетания макролидов и пенициллинов. Терапия является целесообразной с первого дня менструального цикла. Длительность – в среднем 5–7 дней с возможным расширением сроков до 10 дней. При выявлении в мазках анаэробной флоры рекомендовано добавлять противотозойные препараты в течение 7–10 дней. Для профилактики кандидоза на фоне антибактериальной терапии назначаются антифунгицидные препараты [6, 26].

Существует и другая точка зрения о необходимости применения антимикробных препаратов. По мнению В. Е. Радзинского (2014), антибиотики следует назначать только в случае специфического характера воспаления и/или при наличии признаков обострения. Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно неоднократное, может приводить к развитию дисбактериоза, суперинфекции и усугублению уже имеющегося воспалительного процесса в полости матки. По мнению Ю. А. Петрова (2019), антибактериальная агрес-

сия, усугубляющая вагинальный дисбиоз и иммунологические расстройства, вовлекает больных в череду новых репродуктивных потерь [2].

В литературе для купирования воспалительного процесса также описано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве альтернативы противомикробным препаратам у женщин с неспецифическим ХЭ. Некоторые авторы отметили, что целесообразно НПВП включать в состав комплексного лечения ХЭ при отсутствии инфекционных агентов в эндометрии (морфологическая эффективность – 94,7 %, частота наступления беременности – 63,2 %) [6].

Во многих научных трудах, посвященных принципам и методам лечения ХЭ, авторы рекомендуют после антибиотикотерапии проводить второй этап лечения. «Современный» ХЭ требует дополнительных терапевтических мероприятий, в частности, с целью устранения каскада вторичных изменений эндометрия при длительном течении заболевания [40]. Продолжительность данного этапа, как правило, занимает два-три месяца. За это время можно добиться завершения воспалительного процесса, а именно, регенерации поврежденного эндометрия. Для этого описаны различные схемы метаболической терапии и гормональной поддержки, варианты физиотерапевтического воздействия [6, 7, 26].

Также во время лечения необходимо обратить внимание на проблему фиброзирования [22]. Для этого требуется подобрать терапию, которая не только улучшит проницаемость тканей для антибиотиков, но и предотвратит избыточное отложение фибрина с исходом в склероз.

Ряд авторов пришли к выводу, что стимуляция антиоксидантной системы – необходимое звено в комплексном лечении ХЭ [3]. Активированные макрофаги в очаге воспаления – источники активных форм кислорода и перекиси водорода, которые запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [6]. Следовательно, коррекция состояния иммунной системы позволит профилактировать рецидивы ХЭ, сохранить и восстановить репродуктивный потенциал женщин с ранними репродуктивными потерями и бесплодием в анамнезе [6, 7].

Таким образом, проведение комплексной патогенетически обоснованной терапии ХЭ способствует выраженному противовоспалительному эффекту на слизистую оболочку матки, в основе которого лежат два механизма: предотвращение образования в эндометрии воспалительного инфильтрата с восстановлением нарушенной ангиоархитектоники и нормализация регенеративных процессов в эндометрии.

Восстановление фертильности, а именно наступление беременности, нормальное течение гестации и рождение здорового ребенка, являются заключительным критерием успешного лечения ХЭ [7, 40].

В заключение следует отметить, что в настоящее время особую значимость приобретает расширение алгоритма прегравидарной подготовки у женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия. Остаются актуальными вопросы совершенствования методов диагностики, которые позволят верифицировать диагноз ХЭ, избегая инвазивных манипуляций в полости матки, и разработка более эффективных способов лечения ХЭ, которые могут способствовать снижению нарушений репродуктивной функции, таких как бесплодие и невынашивание беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Москва, 2021:40.
2. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины. Главный врач Юга России. 2019;2(66):46-51.
3. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита. Современные проблемы науки и образования. 2018;6:10-19.
4. Cicinelli E, Trojano G, Mastroiuro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, Resta L, de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;108(2):289-295. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>.
5. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>.
6. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53-59. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>.
7. Лещенко О.Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166-176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.
8. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Таланова И.Е., Крошкина Н.В. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;26(2):30-36. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_2_30.
9. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., Гагаева Ю.А., Щерина А.В., Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Современные подходы к этиотропной терапии хронического эндометрита (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2020;3(67):92-98. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10114>.
10. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;2:56-62. <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.26.6218>.
11. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-27>.
12. Александрова Т.Н., Юрьев С.Ю. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020;4(83):70-74. <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10051>.
13. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;3(45):9-16.
14. Volodarsky-Perel A, Badeghiesh A, Shrem G, Steiner N, Tulandi T. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(5):1112-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.017>.
15. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariepy G, Kadach I-J, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106-110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.

16. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):16-25. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>.
17. 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;45(5):951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
18. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению. *Практическая медицина*. 2019;17(4):15-19.
19. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
20. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(12):2897-2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>.
21. Katz J, d'Albis M-A, Boisgontier J, Poupon C, Mangin J-F, Guevara P, Duclap D, Hamdani N, Petit J, Monnet D, Le Corvoisier P, Leboyer M, Delorme R, Houenou J. Similar white matter but opposite grey matter changes in schizophrenia and high-functioning autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;134(1):31-39. <https://doi.org/10.1111/aogs.12296>.
22. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. *Гинекология*. 2016;18(2):44-50.
23. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *International journal of fertility & sterility*. 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
24. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Цыпурдеева А.А., Юркова И.К., Кахиани М.И., Коган И.Ю., Кветной И.М. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(6):17-25.
25. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А. Патогенетическое обоснование терапии хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2015;11:78-85.
26. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;9:51-55.
27. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2012;8-1:40-45.
28. Campos GB, Marques LM, Rezende IS, Barbosa MS, Abrão MS, Timenetsky J. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):549-560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.009>.
29. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, Rapani A, Nitsos N, Pierouli K, Pappas A, Pantou A, Markomichali C, Koutsilieris M, Pantos K. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0688-8>.
30. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4:9-9.
31. Игнатъева Р.Е., Густоварова Т.А., Бабич Е.Н., Крюковский А.С. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016;15(3):93-100.
32. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendaal B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. *Current insights and future directions*. *Prz. Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.97863>.
33. Шилов А.В., Мнихович М.В., Лучинин В.В., Васин И.В., Снегур С.В., Казанцева Г.П., Соломатина Л.М. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;12(4):65-70. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16138>
34. Базарбаева Д.А., Юсупова М.А. Хронический эндометрит: современные аспекты диагностики и клинические критерии. *Проблемы современной науки и образования*. 2020;8(153):48-52.
35. Гейвандова Э.С. Диагностическая ценность исследования морфологии менструальных выделений в гинекологической практике. *Новая наука: стратегии и векторы развития*. 2017;3(4):25-30.
36. Пат. 2108750 Российская Федерация МПК⁵¹ G01N 33/53. Способ диагностики хронического эндометрита / Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Борзова Н.Ю., Малышкина А.И., Шехлова Н.В.; заявитель и патентообладатель ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства

- и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». № 2009115014/15 ; заявл. 2009.04.20 ; опубл. 2010.11.20, Бюл. № 32. – 1 с.
37. Пат. 2697195 Российская Федерация МПК⁵¹ G01N 33/53. Способ диагностики хронического эндометрита / Омарпашаева М.И., Абусуева З.А, Хашаева Т.Х.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2009115014/15 ; заявл. 18.05.2018 ; опубл. 13.08.2020, Бюл. № 23. – 5 с.
38. Пат. 2587720 Российская Федерация МПК⁵¹ G01N 33/48. Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с аномальными маточными кровотечениями / Зоева А.Р., Дикарева Л.В., Теплый Д.Л., Аюпова А.К.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России. № 2014149540/15; заявл. 2014.12.08; опубл. 2016.06.20, Бюл. № 17. – 8 с.
39. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Боровкова Л.В., Зиновьев А.Н., Николаева О.А., Пономарева И.В., Замыслова В.П., Пучкова Т.Н., Стройкова К.И., Горхелашвили Л.З., Козлова Н.А. Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки. Медицинский альманах. 2016;5(45):88-91.
40. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. 2016;3(3):141-148. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148>.
41. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;215(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.

ROLE OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS

D. V. Smirnova, A. M. Gerassimov, L. V. Kulida, A. I. Malyshkina, T. V. Verteletskaya

ABSTRACT The problems of etiology and pathogenesis of chronic endometritis, its diagnosis, treatment and role in the pathogenesis of reproductive function disorder are discussed.

Key words: chronic endometritis, infertility, endometrium, miscarriage of pregnancy.