

6. Ceserani, V., Ferri, A., Berenzi, A., Benetti, A., Ciusani, E., Pascucci, L., Bazzucchi, C., Coccè, V., Bonomi, A., Pessina, A., Ghezzi, E., Zeira, O., Ceccarelli, P., Versari, S., Tremolada, C., & Alessandri, G. (2016). Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vascular cell*, 8, 3. <https://doi.org/10.1186/s13221-016-0037-3>
7. Dall'Oca, C., Breda, S., Elena, N., Valentini, R., Samaila, E. M., & Magnan, B. (2019). Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 90(1-S), 75–80. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1-S.8084>
8. Garcia-Contreras, M., Messaggio, F., Mendez, A. J., & Ricordi, C. (2018). Metabolomic changes in human adipose tissue derived products following non-enzymatic microfacturing. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(10), 3249–3260. https://doi.org/10.26355/eurev_201805_15088
9. Lopa, S., Colombini, A., Moretti, M., & de Girolamo, L. (2019). Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 27(6), 2003-2020. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5118-9>
10. Panchal, J., Malanga, G., & Sheinkop, M. (2018). Safety and Efficacy of Percutaneous Injection of Lipogems Micro-Fractured Adipose Tissue for Osteoarthritic Knees. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 47(11), 10.12788/ajo.2018.0098. <https://doi.org/10.12788/ajo.2018.0098>
11. Schiavone Panni, A., Vasso, M., Braile, A., Toro, G., De Cicco, A., Viggiano, D., & Lepore, F. (2018). Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *International Orthopaedics*. doi:10.1007/s00264-018-4182-6
12. Thomas, A. C., Hubbard-Turner, T., Wikstrom, E. A., & Palmieri-Smith, R. M. (2017). Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *Journal of athletic training*, 52(6), 491–496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>
13. Tremolada, C., Colombo, V., & Ventura, C. (2016). Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Current stem cell reports*, 2(3), 304–312. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0053-5>
14. Vezzani, B., Shaw, I., Lesme, H., Yong, L., Khan, N., Tremolada, C., & Péault, B. (2018). Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem cells translational medicine*, 7(12), 876–886. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0051>

UDC: 618.14-002.2

SRSTI: 76.29.48

Kazakova A.V.

doctor of medicine, professor, Samara state medical University

Dufinets I. E.

Marinovskaia V.B

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 443099, Samara, Russian Federation

THE ROLE OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE FAILURE AND POSSIBLE PATHWAYS TO ENDOMETRIUM RECOVERY. (LITERATURE REVIEW)

Казакова Анна Владимировна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Дуфинец Ирина Евгеньевна

к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Мариновская Виктория Борисовна

ординатор кафедры акушерства и гинекологии ИПО

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

МЕСТО ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПРОБЛЕМЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Summary. The analysis of literary sources describing the pathogenesis of chronic endometritis, its role in the development of infertility, the lack of pregnancies and the failure to use assisted reproductive technologies. The article provides information on possible alternatives for endometrium restoration.

Аннотация. Проведен анализ литературных источников, в которых освещен патогенез хронического эндометрита, проанализирована его роль в развитии бесплодия, невынашивания беременности, неудач в использовании вспомогательных репродуктивных технологий. В статье приведены данные о возможных альтернативных методах восстановления эндометрия.

Key words: *chronic endometritis, repeated failure implantation, receptivity, platelet-rich plasma treatment.*

Ключевые слова: *хронический эндометрит, повторно-неудачная имплантация, рецептивность, иммунокомпетентные клетки, обогащенная тромбоцитами плазма крови.*

Введение.

Проблема хронического эндометрита до сих пор актуальна для медицинского сообщества, так как сохранение репродуктивного здоровья женщины и рождение здорового ребенка являются первостепенными задачами. Это подтверждается программными документами Всемирной организации здравоохранения и государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (2018-2025 гг.). Хронический эндометрит диагностируется в 37-46% случаев у пациенток с диагнозом «Бесплодие неясного генеза», а при диагнозе «Повторно-неудачная имплантация» (ПНИ) в 47-55% [1] случаев. По этой причине при обследовании пациенток с бесплодием особую значимость приобретает изучение структурно-функционального состояния полости матки и эндометрия.

По мнению Шуршалиной А.В., хронический эндометрит (ХЭ) – клиноморфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.[2]

В современных исследованиях хронический эндометрит, нередко, рассматривается как аутоиммунный, безмикробный процесс. Иммунная недостаточность является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию воспаления эндометрия на фоне дезадаптации иммунной системы, вторичного иммунного дефицита, снижающего сопротивление организма к инфекции.

По данным Л.И. Мальцевой и соавт., хронический эндометрит является микробным или микробно-вирусным заболеванием. Вирусная инфекция выявляется у 49% женщин и играет большую роль в нарушении функционального

состояния эндометрия и осложненном течении эндометрита. [3]

Пуанте Е. с соавт. в литературном обзоре пишет, что хронический эндометрит определяется как локализованное воспаление эндометрия, характеризующееся наличием отека, повышенной плотностью клеток стромы, диссоциированным созреванием между эпителиальными клетками и стромальными фибробластами, а также наличие плазменных клеток, проникающих в строму. Эти изменения на уровне эндометриальной микросреды могут повлиять на восприимчивость эндометрия.[4]

На основании всех определений хронического эндометрита, мы можем предположить, что данное заболевание полиэтиологично и до конца не изучено.

Патофизиология микросреды эндометрия.

Эндометрий – уникальная ткань, которая подвергается ежемесячным циклическим изменениям, приводящим к менструации, пролиферации, секреции и децидуализации под воздействием половых гормонов. Эндометрий содержит большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, естественных убийц (NK), макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов, состав и плотность которых периодически колеблются. Циклически зависимые изменения в этих подгруппах лейкоцитов и их посредников, вероятно, играют решающую роль в имплантации[4]. В отличие от этого, В-лимфоциты и плазматические клетки редко встречаются в эндометриальной ткани.

В нормальной эндометрии В-лимфоциты расположены только в базальном слое, что составляет менее 1 % от общего числа лейкоцитов. И наоборот, при ХЭ большая популяция В-лимфоцитов присутствует как в базальном слое эндометрия, так и в эпителии желез, а также в просвете эндометриальных желез.[6] (см. рис 1)

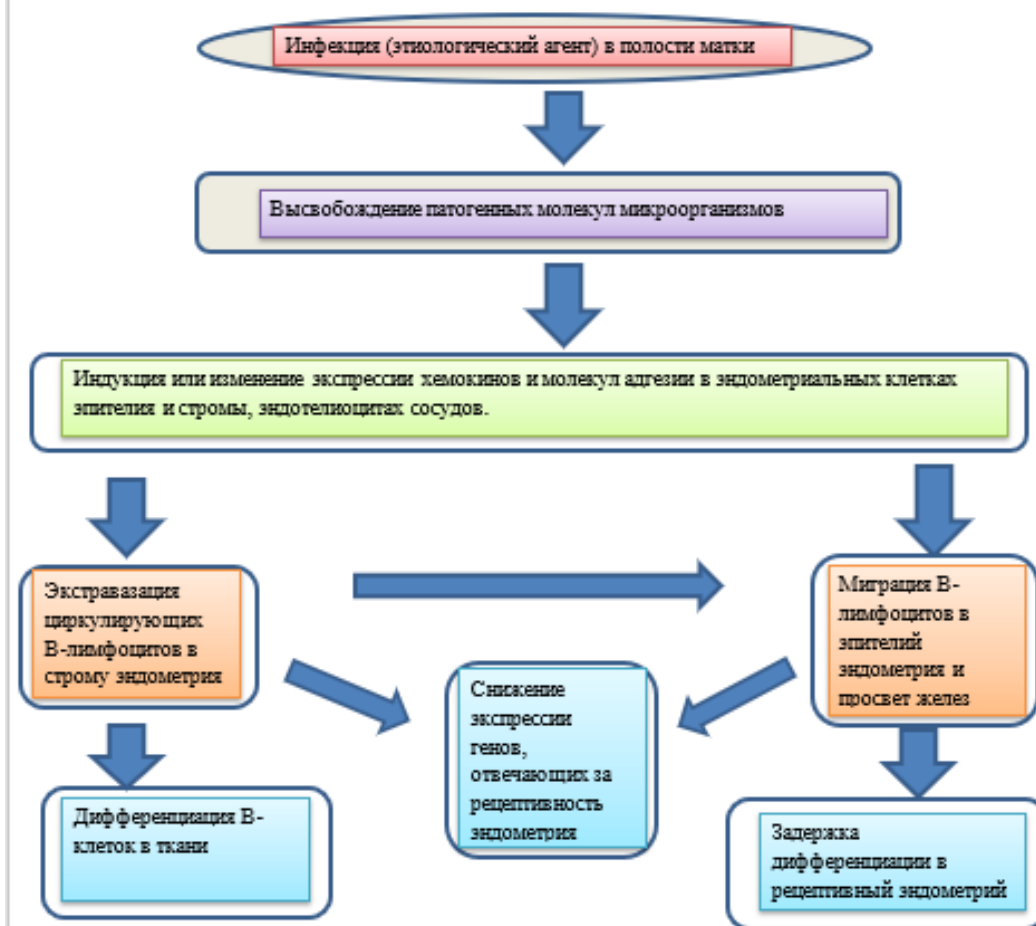


рис.1

эндометрия. Кроме того, Е-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активации молекул адгезии В-клеток и экспрессии CXCL1 на уровне желез эндометрия. В этой среде грам-отрицательные бактерии в эндометрии вызывают аномальный иммунный ответ с миграцией В-лимфоцитов в строму эндометрия. На эндометриальном уровне плазменные клетки стромы экспрессируют множественные иммуноглобулины (Ig M, IgA1, IgG1 и IgG2), в то время как избыток этих антител может негативно повлиять на имплантацию эмбриона.[6]

В исследовании, проведенном Ди Пьетро и соавт. показано, что при ХЭ стромальные клетки секретируют белок IGFBP1 во время процесса децидуализации, оказывая отрицательное воздействие на процесс имплантации и противодействующее действие IGF2. Таким образом, увеличение экспрессии IGFBP1 и уменьшение экспрессии IGF1 при ХЭ может привести к неблагоприятным условиям для имплантации и эмбрионального развития.[7]

Таким образом мы видим, что ХЭ может оказать отрицательное влияние на выработку цитокинов, нарушить функцию эндометрия и вызвать аномальную структуру лейкоцитов, что приводит к изменению секреции паракринных факторов, участвующих в эндометриальной восприимчивости.

Как сообщается в других докладах, сокращение производства IL-11 эпителиальными и стромальными клетками может привести к дисрегуляции трофобластической инвазии, ассоциирующейся с бесплодием. Аналогичным образом, более низкая активность CCL4 при ХЭ может привести к сокращению набора NK и макрофагов, что объясняет наблюдаемые неудачи имплантации[8]. Кроме того, пониженная регуляция BCL2 и CASP8, связанная с активацией BAX, вызывает эндометриальную клеточную устойчивость к апоптозу и нарушает правильный процесс имплантации.[9]

Диагностика хронического эндометрита.

На сегодняшний день вопросы диагностики хронического эндометрита остаются спорными. Золотым стандартом диагностики является морфологическое исследование. Морфологические критерии хронического эндометрита хорошо известны и включают в себя очаговые или диффузные лимфоидные инфильтраты, располагающиеся обычно вокруг желез и сосудов, фиброз стромы, склероз стенок спиральных артерий, плазматические клетки. Абсолютным доказательством воспалительного процесса являются именно плазматические клетки в строме эндометрия.[10] Вместе с тем было установлено, что наличие плазматических клеток при хроническом эндометрите не коррелирует с бактериальной колонизацией эндометрия или

клиническими проявлениями воспалительных заболеваний органов малого таза[11]. Так, эндометрит был гистологически диагностирован по наличию плазматических клеток лишь у 39% женщин, которым была проведена биопсия эндометрия, тогда как у 82% наблюдались положительные результаты микробиологических посевов и гистероскопические симптомы эндометрита. Плазматические клетки — основное доказательство хронического эндометрита, но именно их выявление представляет большие трудности из-за несовершенства методик. Невозможность их обнаружения даже при очевидном эндометрите снижает диагностическую ценность морфологического исследования. В связи с этим было предложено иммуногистохимическое определение мембранного белка синдикана 1[12], который в эндометрии является маркером плазматических клеток и его обнаружение увеличивает диагностическую ценность гистологического исследования до 85%. Внедрение иммуногистохимических методов сглаживают различия между результатами гистологических и гистероскопических методов исследований. Таким образом, иммуногистохимическое исследование эндометрия, позволяющее установить иммунный характер повреждения эндометрия, получило широкое распространение ввиду высокой диагностической ценности. В то же время противоположным является предложение экспертов ставить диагноз на основании гистероскопии. Cicinelli и соавт. предложили следующие гистероскопические критерии: единичные или множественные очаги гиперемии со светлым точечным центром, так называемый «симптом клубники», стромальный отек (бледный и утолщенный эндометрий в фазе пролиферации) и микрополипы (небольшие педикюрные, сосудистые выступы слизистой матки размером 1 мм). [13] Позиция этой группы заключается в том, что ХЭ диагностируется наличием по крайней мере одного признака, и они сообщили о высокой чувствительности и специфичности гистероскопической диагностики в гистологическом подтверждении ХЭ.

По данным Liu Y, Chen X и соавторов обнаружение гиперемии эндометрия, микрополипов или эндометриального интерстициального отека во время гистероскопии должно предупредить о диагнозе ХЭ, но общая точность гистероскопического обследования в отношении диагноза ХЭ составляет лишь 67%, поэтому его не следует использовать для замены

гистологического обследования в качестве диагностического средства выбора[14]. У женщин, у которых вероятен диагноз ХЭ, эндометриальная биопсия должна быть получена для исследования плазматических клеток иммуногистохимией, которая должна оставаться предпочтительным методом диагностики.

Клиника.

ХЭ часто является бессимптомным или протекает с неспецифическими клиническими симптомами, такими как боль в тазовой области, аномальное маточное кровотечение, споттинг, диспареуния, вагинит, периодический цистит и легкий желудочно-кишечный дискомфорт. Неспецифические симптомы и важность проведения биопсии эндометрия для подтверждения диагноза затрудняет оценку распространенности этого заболевания.[15]

Основываясь на данных биопсии эндометрия пациентов, перенесших диагностическую гистероскопию по поводу доброкачественной патологии матки, распространенность ХЭ составляет 10-11 % от общей численности населения, 3-10% от пациенток с аномальным маточным кровотечением и до 72 % женщин с подозрением на воспаление тазовых органов в связи с заболеваниями, передаваемыми половым путем (ЗППП)[4]. Что касается пациенток с бесплодием, то степень распространенности значительно варьирует в зависимости от используемого метода биопсии и обследуемой популяции. В перспективном исследовании, опубликованном Cicinelli и соавт., в котором было проведено в общей сложности 2190 диагностические гистероскопии с различными показателями, они обнаружили наличие 20% (438 пациенток) с ХЭ, среди которых 37% также были бесплодными.[16] Однако Касиус и др. сообщили о том, что распространенность заболевания составляет лишь 2.8 %.[17]

ХЭ может быть результатом присутствия инфекционных агентов или структурной патологии полости матки, таких как наличие внутриматочного устройства (ВМС), подслизистых миом, полипов, сохраненных продуктов зачатия. Наиболее частыми инфекционными агентами являются распространенные бактерии, часто встречающиеся в урогенитальной области, такие как *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%). Наличие *Chlamydia tr.* составляет всего 2.7%, а *Neisseria g.* практически не обнаруживается как возбудитель ХЭ. [4]

Таблица 2[16].

Специфические этиологические агенты хронического эндометрита в образцах эндометрий женщин, подвергающихся гистероскопии, по различным признакам (n = 438)

Escherichia coli	50
Streptococci	122
Staphylococci	20
Enterococcus faecalis	62
Chlamydia	12
Ureaplasma	44
Yeast	10
Total	320

Таблица 3[18].

Специфические этиологические агенты хронического эндометрита в эндометриальных образцах бесплодных женщин с повторно-неудачной имплантацией.

Corynebacterium	10/142 (7.0)
Enterococcus	15/142 (10.6)
Escherichia coli	14/142 (9.9)
Klebsiella pneumoniae	2/142 (1.4)
Streptococcus spp.	11/142 (7.7)
Staphylococcus spp.	12/142 (8.4)
Chlamydia trachomatis	2/142 (1.4)
Neisseria gonorrhoeae	0/142 (0)
Mycoplasma	12/46 (26.1)
Ureaplasma	20/46 (43.4)

Поэтому возникает вопрос о происхождении бактерий во внутриматочной полости. Cicinelli и соавт. исследовали бактериальные культуры эндометриальной ткани у 438 пациентов и обнаружили патогены только у 73 % из них. Кроме того, у пациенток, у которых патогенные бактерии обнаружены и в вагинальных выделениях, и в эндометриальной ткани, только у 32.6% это одни и те же инфекционные агенты. Это доказывает, что результаты бактериальных культур влагалища не могут предсказать эндометриальный микробиом у пациентов ХЭ[16]. Кроме того, причина ХЭ не обязательно может быть восходящей инфекцией от интравагинальной бактериальной флоры, а нарушение эпителиального барьера (например, гингивит) приводит к гематогенному распространению пероральных или кишечных бактерий, что позволяет обитающим бактериям в слизистых участках ротовой полости и желудочно-

кишечного тракта[19] колонизировать дистальные участки слизистой оболочки.

Последние исследования также показали что, возможно, микроорганизмы брюшной полости из желудочно-кишечного тракта попадают в матку через фаллопиевы трубы[20].

В последнее время были разработаны новые методы, позволяющие обнаруживать небольшое число бактерий с высокой чувствительностью. Исследования с использованием этих новых методов показали, что внутриутробная колонизация бактерий происходит даже в нормальном физиологическом состоянии. Ранее обнаружение бактериальной колонизации зависело от используемого метода культивирования, который, как правило, не позволял охарактеризовать малые колонии. Однако в последнее время малая биомасса микробиоты[21] может быть охарактеризована и выделена при помощи технологии количественной полимеразной

цепной реакции и секвенированием следующего поколения гена 16S rRNA. С помощью этих методов было обнаружено, что лактобациллы доминируют в эндометрии здоровых женщин, а также в микрофлоре влагалища. Тем не менее, Fang и соавторы сообщили о более высоком показателе выявления лактобацилл у пациентов с эндометриальными полипами или с эндометриальными полипами и ХЭ (38.6% и 33.2%, соответственно) по сравнению со здоровыми женщинами (6.2%). Кроме того, наличие девяти патогенов было оценено в режиме реального времени ПЦР в эндометриальных образцах пациентов, которые были обследованы на ХЭ иммуногистохимической диагностикой CD138. Аналогичные показатели обнаружения патогенов наблюдались у пациентов с ХЭ и пациентов без ХЭ (24/40 против 14/25)[22]. Эти результаты указывают на непоследовательность в обнаружении микроорганизмов внутри полости матки при ХЭ. Таким образом, основной проблемой ХЭ считается взаимодействие между микроорганизмами и эндометриальным иммунитетом, а не просто присутствие микроорганизмов в эндометрии, так как последствия этого взаимодействия влияют на децидуализацию и имплантацию. Соответственно, для улучшения прогнозов имплантации при синдроме ПНИ, только антибактериальной терапии может быть недостаточно.

Применение антибактериальной терапии при ХЭ и ее влияние на последующую фертильность.

Рассмотрим исследования, проведенные Джонстоном-Макананни[23] и др., и Cicinelli и др., где пациентки с ПНИ были подвергнуты лечению антибиотиками. Пациентки в течение двух недель лечились 100 мг доксициклина, затем ципрофлоксацином и метронидазолом 500 мг (дважды в день) в течение двух недель в тех случаях, когда все еще наблюдались положительные культуры.

Что касается репродуктивных последствий, то Cicinelli[24] и др. обнаружили, что коэффициент живорожденных составляет 61% у пациентов, реагирующих на антибиотики, в то время как коэффициент живорожденных составлял лишь 13% у пациентов, которые не реагировали на антибиотическую терапию.

В целом оба исследования свидетельствуют о том, что ХЭ оказывает негативное воздействие на эндометриальную восприимчивость и что адекватная реакция на антибиотическую терапию может значительно улучшить репродуктивные результаты. Тем не менее, диагностическая гистероскопия сама и эндометриальная биопсия также могут играть положительную роль. С одной стороны, гистероскопия может физически удалять бактериальные биопленки, используемые в патофизиологии ХЭ; С другой стороны, эндометриальная биопсия и последующий процесс восстановления могут способствовать секреции

цитокинов и факторов роста в эндометрии, участвующих в имплантации эмбриона.

В другом исследовании Cicinelli и др. лечили бесплодных пациентов с ПНИ систематическими режимами антибиотиков в соответствии с их эндометриальными микробными профилями - амоксициллин + клавуланат (2 г/день в течение 8 дней). Пациенты с инфекцией, вызванной *Mycoplasma* и *Ureaplasma* лечились джозамицином (2 г/сутки в течение 12 дней), а миноциклин (200 мг/сутки в течение 12 дней) вводился в устойчивых случаях, второй линией была комбинация цефтриаксона (250 мг, однократная доза в виде внутримышечной инъекции), доксициклина (200 мг/день в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг/сутки в течение 14 дней). 28% (17/61) пациентов ХЭ были гистопатологически вылечены после первого курса антибиотиков, 23% (14/61) и 25% (15/61) пациентов, вылеченных вторым и третьим курсами антибиотиков, соответственно. Таким образом, ХЭ сохранялся у 25% (15/61) пациентов после трех последовательных курсов лечения антибиотиками. Эти результаты указывают на эффективность пероральной антибиотической терапии ХЭ[24].

Альтернатива антибиотикам.

Пероральный антимикробный режим считается золотым стандартом при лечении ХЭ. Хотя антимикробные средства устраняют эндометриальные стромальные плазматциты, изменения эндометриальных/внутриматочных микробных профилей пациентов с ХЭ остаются неясными. Предложен широкий спектр антибиотиков для лечения ХЭ, таких как доксициклин, ципрофлоксацин, метронидазол, офлоксацин, амоксициллин, клавуланат, джозамицин и миноциклин[25]. Вместе с тем некоторые случаи ХЭ не дают удовлетворительного ответа на эти широко применяемые методы лечения, что обуславливает необходимость изучения альтернативных вариантов при рассмотрении таких случаев.

Как известно, прекращение воспаления маточной стромы составляет основу терапии ХЭ. Этой цели могут служить различные механизмы, такие как усиленный апоптоз провоспалительных клеток, уменьшение экспрессии значительного числа факторов, включая простагландины, про-воспалительные цитокины (IL-1, TNF α) и матричные металлопротеиназы, а также повышенная экспрессия противовоспалительных молекул, включая антагонист рецептора интерлейкина 1 и рецептор фактора некроза опухоли (TNFR). Кроме того, было обнаружено, что расщепление хемокинов с матричными металлопротеиназами приводит к образованию противовоспалительных факторов, в то время как увеличение выживаемости клеток в очагах воспаления, вызванное взаимодействием с внеклеточной матрицей, часто способствует прекращению воспаления[26].

Внутриматочная терапия обогащенной тромбоцитами плазмой крови (ОТПК) может активировать многие из вышеупомянутых процессов. Применение факторов на основе тромбоцитов в поврежденных тканях может способствовать оздоровительному обновлению и регенерации. Биоактивный характер этих факторов, состоящих из коагуляционных факторов, белков с антибактериальными и фунгицидными эффектами и мембранных гликопротеинов, оказывают прямое и пропорциональное воздействие на интерлейкины и синтез хемокинов, что, согласно сообщениям, позволяет регулировать воспалительные симптомы[27].

По данным Чжу и др., дофамин и ионы кальция, альфа-гранулярные факторы роста имеют огромное значение для заживления ран и регенерации тканей[28]. Недавно проведенное исследование, посвященное изучению кобыл с хроническим дегенеративным эндометритом, показало, что инфузия матки PRP в качестве иммуномодулятора воспалительного ответа, может модулировать локальный воспалительный ответ, уменьшая количество полиморфноядерных нейтрофилов в строме матки[26].

Кроме того, внутриматочная терапия ОТПК показала, что она способствует эндометриальному росту, улучшая результаты беременности у пациенток с тонким эндометрием из-за факторов роста. В состав ОТПК входят такие факторы роста как: сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста на основе тромбоцитов, трансформирующий фактор роста бета, инсулин-подобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор, который стимулирует процесс заживления.

В литературе описаны случаи применения технологии ОТПК в лечении пациенток с ХЭ, устойчивым к антибактериальной терапии, и исследование K.Sfakianoudis и соавт. доказывает, что ОТПК обладает потенциалом использования в качестве успешного терапевтического инструмента для ХЭ[25].

Так, в 2015 г. Y.Chang и соавт. представили данные об эффективности внутриматочной перфузии для стимуляции роста эндометрия у 5 пациенток, перенесших отмену переноса эмбрионов ввиду резистентного «тонкого» эндометрия. После лечения у всех пациенток отмечен адекватный рост эндометрия и зарегистрировано наступление клинической беременности[29].

Патогенетическая обоснованность использования обогащенной тромбоцитами плазмы крови при ПНИ стала очевидной только после выявления недостаточности экспрессии факторов роста в эндометрии у пациенток с повторными неэффективными попытками имплантации по сравнению с фертильными женщинами. В исследовании L.Nazari и соавт. 18 женщин с ПНИ перенесли внутриматочную перфузию 0,5 мл ОТПК за 48 ч до переноса эмбрионов. У 16 женщин

наступила клиническая беременность, одна беременность перестала развиваться на раннем сроке[30].

Заключение.

Частота встречаемости хронического эндометрита в настоящее время довольно высока, и, несмотря на значительные успехи репродуктивной медицины, частота наступления беременности после лечения данного заболевания все еще остается низкой, из этого следует необходимость тщательной подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, особенно у женщин с ранее безуспешными исходами данной программы. Поэтому актуальным остается вопрос терапии хронического эндометрита и реабилитации эндометрия после этого.

Список литературы

1. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит — смена привычных представлений. Практическая медицина. 2018. Том 16, № 6, С. 99-105. Maltseva L.I., Sharipova R.I., Zhelezova M.E. Chronic endometritis — changing conventional thinking. Practical Medicine. 2018. Vol. 16, no 6, P. 99-105
2. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 64 с. — (Библиотека врача-специалиста) . Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit: rukovodstvo. - M.: GEOTAR-Media, 2013. — 64 s. — (Biblioteka vracha-spetsialista)
3. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Цыплаков Д.Э., Железова М.Е. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом // Практическая медицина. — 2017. — №7. — С. 87-91. Maltseva L.I., Sharipova R.I., Cyplakov D.Je., Zhelezova M.E. Morfofunkcional'noe sostojanie jendometrija u zhenshin s bakterial'no-virusnym jendometritom // Prakticheskaja medicina. — 2017. — №7. — S. 87-91.
4. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020;13(4):250–6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.
5. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937.
6. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):13–22. DOI: 10.1111/aji.12438
7. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2013;69(5):509–517.

8. Kitaya K, Yasuo T, Tada Y, Hayashi T, Iwaki Y, Karita M, et al. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histol Histopathol.* 2014;29(9):1113–1127.
9. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor- α , and NF κ B in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer.* 2002;95(7):1463–1471.
10. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2017;79(6):22–29. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, Babichenko II, Vandysheva RA. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Archive of pathology.* 2017;79(6):22–29 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779622-29
11. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., et al. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — 193. — P. 739-745.
12. Reza Peymani and Alan De Cherney. Microbiome, Infection and Inflammation in Infertility, 2016. *Genital Infections and Infertility At ef Darwish*, Intech Open, DOI: 10.5772/63090.
13. Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis // *Human Reproduction.* — 2005. — 20. — P. 1386-9.
14. Liu Y.Chen X.Huang J.Wang C.C.Yu M.Y.Laird S.et al.Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure.*Fertil Steril.* 2018; 109: 832-839
15. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P.Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(1):116–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
16. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008;89(3):677–684
17. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 2012;27(1):153–158.
18. 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.
19. Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875
20. 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: 549–560.
21. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9: 208.
22. 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
23. 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(2):437–41. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
24. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015; 30(2):323–30. DOI: 10.1093/humrep/deu292.
25. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A et al. Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *In Vivo.* 2019;33(2):515–21. DOI: 10.21873/invivo.11504.
26. Reghini MFS, Ramires Neto C, Segabinazzi LG, Castro Chaves MMB, Dell'Aqua C de PF, Bussiere MCC, Dell'Aqua JA, Papa FO, Alvarenga MA. Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology.* 2016;86:516–522
27. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005;16:1043–1054.
28. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, Peng J. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:1627–1637
29. Chang Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1: 1286-1290
30. Nazari L., M.D., Salehpour S., M.D., Hoseini S., M.D., Zadehmodarres S., M.D., Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study // *Int J Reprod BioMed.* 2016 Oct. Vol. 14. No 10. P. 625–628.