

Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии

Лещенко О.Я.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ

Частота бесплодия в разных регионах России и в мире среди супружеских пар репродуктивного возраста колеблется от 10 до 21%. Существует два основных фактора, определяющих эффективность результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов: функциональная полноценность эмбриона на стадии бластоцисты и отсутствие внутриматочной патологии. Одной из главных причин неполноценной или неудачной имплантации являются нарушенная функция и поврежденная структура эндометрия, часто обусловленная хроническим воспалительным процессом в эндометрии. Хронический эндометрит (ХЭ) – это состояние, связанное с нарушением сосуществования между микроорганизмами и иммунной системой макроорганизма в эндометрии. В большинстве случаев ХЭ не имеет заметных клинических признаков, а его распространенность на основании гистологического заключения биопсии эндометрия составляет около 10%. Связь между ХЭ и репродуктивными нарушениями, такими как имплантационная недостаточность и повторный выкидыш, стала предметом пристального внимания многих современных исследований. Обращает на себя внимание распространенность хронического эндометрита у женщин с необъяснимым бесплодием, а диагностика и лечение хронического эндометрита повышают частоту спонтанных беременностей и живорождений у таких пациенток. Диагноз хронического эндометрита является не простым, а зачастую противоречивым и требует тесного сотрудничества специалистов – репродуктологов и патоморфологов.

В этом обзоре мы рассмотрели литературу по вопросам патофизиологии ХЭ, возможных причин, ассоциированных с бесплодием, а также привели результаты научных исследований, касающихся диагностики и лечения ХЭ, которые были опубликованы в коллекции PubMed по состоянию на май 2019 г. в формате изложения версий и контраверсий.

Ключевые слова: хронический эндометрит, эндометрий, оплодотворение, ВРТ, ЭКО, гистероскопия, повторная имплантационная недостаточность, периодическая потеря беременности.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках государственной бюджетной темы «Патогенетически обоснованные эффективные технологии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья при социально значимых инфекционных заболеваниях» (№ 0542-2014-0005).

Для цитирования: 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>.

Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contraversions (review)

Leshchenko O.Ya.

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

ABSTRACT

Among married couples of childbearing age, the frequency of infertility in different regions of Russia and the world ranges from 10 to 21%. The effectiveness of the results of in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer is determined by two factors: the functional completeness of the embryo at the blastocyst stage and the absence of intrauterine pathology. One of the main causes of imperfect or unsuccessful implantation is an impaired function and damaged endometrial structure, which is often caused by a chronic inflammatory process in the endometrium.

Chronic endometritis (CE) is a condition associated with a violation of the coexistence between microorganisms and the immune system of a macroorganism in the endometrium. A majority of CE cases produce no noticeable clinical signs or mild symptoms and the CE prevalence rate is approximately 10% based on the histological findings of an endometrial biopsy.

The interconnection between CE and reproductive dysfunctions, such as implant damage and repeated miscarriage, has been studied by many researchers at the present stage. Chronic endometritis is common among patients with unexplained infertility. Diagnosis and treatment of chronic endometritis increase the frequency of spontaneous pregnancies and live births in such patients. The diagnosis of chronic endometritis is not simple, often contradictory, and, thus, requires close cooperation between the fertility specialist and the pathologist. In this study, we reviewed the literature on the pathophysiology of chronic endometritis and how it may be associated with infertility, as well as the literature regarding the diagnosis and treatment of CE, published at PubMed as on May 2019 in a version and contra-version format.

Key words: ART, chronic endometritis, endometrium, female infertility, hysteroscopy, IVF, repeated implantation failure, recurrent pregnancy loss.

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This article was prepared as part of the State Budget Topic “Pathogenetically substantiated effective technologies for maintaining and restoring reproductive health in socially significant infectious diseases” (No. 0542-2014-0005).

For citation: Leshchenko O.Ya. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contraversions (review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 166–176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.

ВВЕДЕНИЕ

Среди супружеских пар детородного возраста частота бесплодия в разных регионах России и в мире варьирует от 10 до 21% [1–3]. Во многих странах эффективность результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) определяется двумя факторами – функциональной полноценностью эмбриона на стадии бластоцисты и отсутствием внутриматочной патологии. Одной из главных причин неполноценной или неудачной имплантации являются нарушенная функция и поврежденная структура эндометрия, часто обусловленная хроническим воспалительным процессом в эндометрии. Хронический эндометрит

(ХЭ) – клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1].

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА И ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Необходимость выделения хронического эндометрита в отдельную нозологическую формулировку долгое время обсуждалась в научной среде, причина

этой дискуссии является существование двух разнонаправленных мнений о роли инфекционного агента в генезе ХЭ. Одни исследователи [4] придерживались точки зрения, что полость матки стерильна, и в случаях проникновения в эндометрий условно-патогенной микрофлоры (УПМ) примерно в 60% случаев возникает патологический процесс. Другие авторы [5] утверждали, что слизистая оболочка матки не может быть стерильной из-за перманентной микробной колонизации из нижних отделов полового тракта. В настоящее время ХЭ выделен как самостоятельная нозологическая единица в Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра: класс XIV. N071.1 [1].

Распространенность ХЭ варьирует от 10 до 85%, что связано с трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации заболевания [6, 7]. По различным данным, среди больных с бесплодием число случаев ХЭ составляет в среднем 10% (от 7,8 до 15,4%). В 80–90% ХЭ выявляется у женщин детородного возраста и обуславливает у них нарушения менструальной и репродуктивной функций, приводя, в конечном итоге, к развитию бесплодия, неудачам в программах ЭКО и ПЭ, невынашиванию беременности и осложненному течению гестационного процесса и родов [6, 7]. Среди женщин с верифицированным ХЭ у 60% диагностируется бесплодие (в 22,1% – первичное, 36,5% – вторичное), неудачные попытки ЭКО и ПЭ в анамнезе отмечены у 40% женщин. У пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО распространенность ХЭ достигает 80%, причем среднее количество неудач в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) приблизительно равняется трем на одну женщину. По данным других исследований [8], ХЭ является единственной диагностированной причиной невынашивания беременности в 47–52%.

Зарубежные исследования демонстрируют показатель распространенности ХЭ 10–11% на основании гистологического заключения биопсии эндометрия у пациенток, перенесших гистерэктомию из-за доброкачественных гинекологических состояний [9]. У 15% бесплодных женщин, перенесших циклы экстракорпорального оплодотворения, выявляли ХЭ, а показатель распространенности ХЭ составлял 42% у пациенток с рецидивирующей имплантационной недостаточностью (РИФ) [10]. Согласно недавнему проспективному исследованию пациентов с РИФ, показатель распространенности ХЭ составил 14 и 27% в группе привычного невынашивания беременности (ПНБ) [11]. Учитывая эти результаты, ХЭ может рассматриваться гинекологическим заболеванием, которое нельзя игнорировать в контексте лече-

ния бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий.

Однако J.C. Kasius и соавт. [12] сообщили, что клинические проявления хронического эндометрита являются минимальными, объясняя этот факт низкой верификацией – диагностировали это состояние только у 2,8% бессимптомных бесплодных женщин с нормальным трансвагинальным ультразвуковым исследованием. Те же авторы сообщили, что хронический эндометрит не оказал негативного влияния на репродуктивный исход при обычных циклах экстракорпорального оплодотворения или внутритоплазматической инъекции сперматозоидов, но подчеркнули, что низкая распространенность и неизвестная клиническая значимость эндометрита требуют дальнейших клинических исследований [12].

Большинство исследований склоняются, что ХЭ, как правило, протекает бессимптомно или имеет неспецифические клинические проявления, такие как аномальное маточное кровотечение (АМК), хроническая тазовая боль и лейкоррея [13]. ХЭ также называют причиной ПНБ, определяемой как три или более выкидышей до 20 нед беременности (у 3% всех пар) [14].

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что у женщин с повторными абортами часто обнаруживается хронический эндометрит (68,3%), и что женщины, которые получали адекватное лечение антибиотиками, имели значительно более высокую частоту успешных беременностей по сравнению с женщинами, которые не лечились. Также в этой популяции наиболее распространенными инфекционными агентами были обычные условно-патогенные бактерии и микоплазмы [14]. Авторы выделяют и другие симптомы, которые связывают с хроническим эндометритом [13]: АМК (такая симптоматика может проявляться в виде межменструальных выделений или метрорагий); однако до настоящего времени связь между аномальным маточным кровотечением и хроническим эндометритом окончательно не ясна. Еще один симптом – это дисменорея. Текущая гипотеза определяет в качестве основной причины дисменореи действие простагландинов, которые высвобождаются через клеточные мембраны эндометрия, поврежденные воспалительным процессом. Диспареуния – болезненные ощущения при половом сношении. Лейкоррея и симптомы со стороны мочевыводящих путей: иногда появляются неприятные, гнойные выделения из влагалища с повышенной частотой мочеиспускания и (или) симптомами, сходными с циститом, а также с сопутствующим раздражением

мочевого пузыря. Лихорадка: повышенная в острой фазе; в некоторых случаях умеренная лихорадка в хронической форме.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Традиционно предполагается, что полость матки стерильна, но на самом деле в полости матки небеременных женщин были обнаружены микроорганизмы [15]. Микроорганизмы, восходящие от нижних половых путей, могут колонизировать полость матки; однако ожидается, что защитные механизмы хозяина ограничивают пролиферацию и инвазию бактерий [15, 16]. Эти механизмы включают слизистую оболочку шейки матки [17, 18], эпителий эндометрия и его иммунные клеточные компоненты (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры), а также элементы врожденной иммунной системы, в том числе природные антимикробные пептиды, присутствующие в эндометрии [18].

В пользу того, что ХЭ является первичным, развиваясь непосредственно в эндометрии из-за внедрения экзогенных штаммов микроорганизмов, передаваемых половым путем, или размножения УПМ в эндометрии после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций, свидетельствуют 95% наблюдений. И лишь в 5% воспаление слизистой внутренней оболочки матки носит вторичный характер, развиваясь при попадании инфекции в эндометрий гематогенным, лимфогенным или нисходящим путями из экстрагенитальных очагов [19, 20].

Микробиом эндометрия стали изучать не так давно. Z. Kogen впервые в 1978 г. опубликовал исследование о персистенции микоплазм в эндометрии [21]. Впоследствии в эндометрии были обнаружены более 20 видов персистенции микроорганизмов условно-патогенной группы. Известно и точное число выделенных 129 штаммов, и в их числе обнаружены облигатные анаэробы – 64% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки, клостридии), микроаэрофилы – 31,8% (генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 12%. Примечательно, что только у 14% женщин выделены монокультуры микробов, тогда как у остальных обнаружены ассоциации 2–6 видов микроорганизмов.

У женщин с хроническим эндометритом микробиота вагинального биотопа характеризуется дефицитом лактобактерий (52,5%), низкой концентрацией лактобактерий (44,3%), высокой частотой выделения энтерококков (59%), коагулазонегативных стафилококков (57,4%) и многокомпонентных ассоциаций (67,2%). У тех же женщин микробиота кишечного

биотопа характеризовалась высокой частотой обнаружения энтерококков (62,2%) и дисбиозом 1-й и 2-й степени (89,2%); микробиота носоглоточного биотопа характеризовалась дефицитом индигенной флоры и высокой частотой *S. pneumoniae* (25,5%) [22, 23].

Авторами сделано предположение, что у женщин с хроническим эндометритом представители нормобиоты во всех исследованных биотопах открытых полостей состоят в симбиотических отношениях с УПМ, что свидетельствует о снижении колонизационной резистентности нормобиоты и ее неспособности подавлять патогенную биоту [22, 23].

Микроорганизмы образуют биопленки (т.е. матрицы из полимерных соединений) в качестве стратегий против иммунных механизмов хозяина, а также против природных и синтетических антибиотиков [24]. Фактически хронические инфекции, такие как клапанный эндокардит, средний отит, хронический бактериальный простатит и периодонтит, связаны с наличием бактериальных биопленок, которые способствуют субклинической колонизации полости матки [25, 26].

Одной из основных и сложных проблем при лечении бесплодия, невынашивания беременности и преждевременных родов является устойчивое влияние микробного фактора на качество эндометрия [6, 27]. В септических условиях микроорганизмы являются лишь частью проблемы, сепсис также связан с проблемами контроля воспаления и (или) противовоспалительной реакции хозяина [28]. В исследовании механизмов, вовлеченных в преждевременные роды, было обнаружено, что микроорганизмы, присутствующие на поверхности эндометрия, не вызывают провоспалительной реакции и поддерживают мирное сосуществование с хозяином в течение нормальной беременности [24, 29, 30]. Однако, если хозяин (мать, эмбрион/плод или оба) «узнал» о микроорганизмах через рецепторы распознавания и инициировал провоспалительный ответ, мирное сосуществование больше не будет возможным. Изменения в паттернах вирулентности, таких как планктонные бактерии, высвобождаемые из биопленок, также вызвали изменение баланса между микроорганизмами и хозяином, что приводило к преждевременным родам, вызванным воспалением.

Успешная имплантация эмбриона и поддержание беременности являются результатом тонкого баланса между эмбрионом и эндометрием и отражают преобладание профиля цитокинов Th2 по сравнению с профилем цитокинов Th1 в эндометрии. Поэтому любые условия, которые нарушают этот баланс, могут повредить восприимчивость эндометрия.

Было обнаружено, что различные иммунокомпетентные клетки эндометрия секретируют хемокины, привлекая естественные киллеры и макрофаги из циркулирующей периферической крови в эндометрий [31, 32]. Кроме того, трофобласты способствуют выработке провоспалительных цитокинов из рекрутированных моноцитов и макрофагов, которые играли значительную роль в имплантации, а также формировании плаценты [32]. Увеличение количества НК-клеток в периферической крови приводит к увеличению цитокинового баланса в пользу пути Th1 [33]. Это может оказать негативное влияние на инвазию и имплантацию трофобласта, что увеличивает вероятность преждевременной потери беременности.

Версия, что инфекция является основой ХЭ [34], подкреплена исследованием 438 случаев гистероскопически диагностированного ХЭ. Авторы сообщили, что 73,1% случаев показали ≥ 1 положительного обнаружения патогенов. Большинство инфекций эндометрия были распространенными бактериальными инфекциями (58%), включая грамотрицательные бактерии, а *Ureaplasma urealyticum* обнаружена в 10% случаев. Хламидиоз был обнаружен в 2,7% случаев. Также отмечено, что грамотрицательная бактериальная колонизация эндометрия может снизить скорость имплантации эмбрионов при одновременном увеличении частоты выкидышей. Эндотоксины грамотрицательных бактерий могут вызывать более преобладающий ответ Th1 на децидуальные ткани, чтобы стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, создавая тем самым паракринную среду, которая может привести к повреждению эмбриона, нарушению имплантации или самопроизвольному выкидышу [35].

Таким образом, хроническое воспаление эндометрия может изменять выработку цитокинов эндометрия, нарушать функцию эндометрия [36], приводить к формированию патологических структур подмножеств лимфоцитов в эндометрии и индуцировать измененную секрецию паракринных факторов, что в конечном итоге может снизить восприимчивость эмбрионов к эндометрию [33]. Фактически в случаях ХЭ наблюдалась отсроченная дифференцировка эндометрия в средней секреторной фазе [37]. Пролиферативный эндометрий был обнаружен в случаях ХЭ даже во время секреторной фазы из-за увеличения рецепторов эстрогена и связанной с пролиферацией клеток ядерной экспрессии маркера Ki-67 [38].

Е. Cicinelli и соавт. [39] в недавнем пилотном исследовании продемонстрировали, что хронический эндометрит был состоянием, часто связанным с РИФ (66,0%). Это было примерно вдвое больше по

сравнению с 30,3% таких случаев в исследовании Е.В. Johnston-MacAnanny и соавт. [40]. В этом популяционном исследовании наиболее распространенными инфекционными агентами были обычные бактерии и микоплазмы. Кроме того, нормализация гистероскопической картины эндометрия была связана со значительным улучшением репродуктивных результатов цикла ЭКО, проведенного после лечения антибиотиками.

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Как правило, ХЭ диагностируется с помощью биопсии эндометрия, а наличие плазматических клеток в строме эндометрия является общепринятым гистологическим диагностическим критерием [9, 12]. Однако точность гистологических диагнозов может быть поставлена под сомнение такими состояниями, как инфильтрация мононуклеарных воспалительных клеток, пролиферация стромальных клеток, появление плазматоцитоподобных клеток стромы или выраженная преддецидивная реакция в позднем секреторном эндометрии. Поэтому частота ошибочного диагноза может быть выше идеальной [12, 13]. Кроме того, гистологическое обнаружение ХЭ является достаточно трудоемким.

Окрашивание гематоксилином и эозином (H & E) у женщин с бесплодием и повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе имело низкий уровень диагностики ХЭ (<10%) [41]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, способное обнаруживать антигены, специфичные для клеток плазмы CD38 и CD138, подтверждало их присутствие внутри эндометрия [42] и показало значительно более высокую чувствительность диагностики ХЭ (56% по сравнению с 13% для метода окрашивания H & E) [43]. Фактически обнаружено, что «плазматический эндометрит» не коррелирует с бактериальной колонизацией эндометрия или клинической картиной воспалительных заболеваний органов малого таза [44].

В реальных случаях клинической практики «плазматический эндометрит» был гистологически диагностирован у 39% женщин, которым выполнена биопсия эндометрия, при этом у 82% женщин отмечены положительные результаты в микробных культурах образцов биопсии ХЭ. Так, С.Л. Haggerty и соавт. [45] сообщили, что «гистологический эндометрит» не выявил связи с репродуктивными потерями в рандомизированных контролируемых исследованиях использования антибиотиков у пациенток с репродуктивными нарушениями. Эти данные свидетельствуют о том, что гистологический диагноз ХЭ не может определить, какие пациенты могут полу-

чить пользу от дальнейшего лечения антибиотиками, а какие нет, с точки зрения связанных с фертильностью исходов.

Жидкостная гистероскопия является еще одним мощным инструментом для диагностики ХЭ [46, 47]. Диагностические признаки ХЭ при жидкостной гистероскопии включают микрополипы, отек стромы, очаговую или диффузную гиперемию. Гистероскопическая оценка воспалительных заболеваний эндометрия показала гораздо большую диагностическую чувствительность, чем культуральный метод исследования эндометрия [48]. По сравнению с гистологическим диагнозом, жидкостная гистероскопия показала очень высокую диагностическую точность (93,4%) [46, 47, 49]. Расхождения между гистероскопическими данными и гистологическими наблюдениями могут быть связаны со множеством ограничений, относящихся к гистологическому диагнозу ХЭ [50].

Другие исследования анализируют изменения качественно-количественного состава вагинального и других биотопов открытых полостей организма и наличие у микроорганизмов генов патогенности, а также выяснение вопроса об их взаимосвязи с маркерами воспаления и факторами, способствующими хроническому процессу в матке. Исследователи отмечают повышенный уровень патогенности у доминирующего вида *E. faecalis* и *E. faecium* в биотопах открытых полостей (вагинальный, кишечный и носоглоточный) у женщин с ХЭ, что проявляется в увеличении количества аутоштаммов энтерококков с нуклеотидными последовательностями гена патогенности, синтезирующего сериновую протеиназу (*sprE*) (пенетрация, колонизация, повреждение тканей). А наличие морфологических признаков ХЭ (воспалительных инфильтратов, фиброза стромы эндометрия, склеротических изменений стенок артерий и плазматических клеток) ассоциируется с наличием гена сериновой протеиназы (*sprE*) у преобладающих энтерококков в вагинальном, кишечном и носоглоточном биотопах [22, 23, 51].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Все обнаруженные нами исследования иностранных коллег сводятся к тому, что терапия хронического эндометрита основана на применении антибиотиков широкого спектра действия [52, 53]. Как правило, лекарством выбора является доксициклин в дозах 100 мг каждые 12 ч в течение 2 нед или альтернативно возможно введение цефалоспоринов, макролидов или хинолонов. Для партнера предпочтительно также проходить такое же лечение антибиотиками. В случае неудачи антибиотикотерапии и

(или) при сохранении наличия эндометрита следует рассмотреть культуру эндометрия с относительной антибиограммой и назначить соответствующее лечение антибиотиками.

В частности, в соответствии с руководящими принципами Центра по контролю заболеваний, рекомендуются методы лечения в случае [39] положительного результата на грамотрицательные бактерии: ципрофлоксацин 500 мг два раза в сутки в течение 10 сут в качестве терапии первой линии; грамположительные бактерии: амоксициллин + клавуланат 1 г два раза в сутки в течение 8 сут; инфекции микоплазмы и *U. urealyticum*: джозамицин 1 г два раза в сутки в течение 12 сут; в то время как в случае персистенции: миноциклин 100 мг два раза в сутки в течение 12 сут; грамотрицательные культуры: цефтриаксон 250 мг в/м в однократной дозе плюс доксициклин 100 мг перорально два раза в сутки в течение 14 сут с метронидазолом 500 мг перорально два раза в сутки в течение 14 сут. В случае сохранения признаков хронического эндометрита при последующей гистероскопии протокол может повторяться до трех раз.

При наличии подтвержденного туберкулезного эндометрита пациенту следует назначить специальную антибактериальную терапию по поводу туберкулеза (изониазид, этамбутол, рифампицин и пипразинамид в течение 2 мес, затем изониазид и рифампицин в течение еще 4 мес) [54, 55].

В ретроспективном исследовании пациенток с необъяснимой рецидивирующей имплантационной недостаточностью и ХЭ, диагностированным при помощи диагностической гистероскопии, E. Cicinelli и соавт. [14] сообщили, что частота наступления клинической беременности в группе, где гистероскопические показатели нормализовались через 1 год после лечения антибиотиками, была значительно выше, чем в группе сравнения – 74,8% (88 из 118) против 24,4% (22 из 90). Проспективное исследование D.В. McQueen и соавт. [41] показало, что частота живорождений на одну беременность у пациентов с привычным невынашиванием беременности и ХЭ значительно увеличилась, до 56% после лечения антибиотиками по сравнению с 7% до лечения.

Были проведены исследования у пациентов с РИФ и ХЭ, проходящих циклы экстракорпорального оплодотворения – переноса эмбрионов (ЭКО-криоперенос). Согласно ретроспективному исследованию R. Yang и соавт. [56], уровень удач имплантации вырос до 18,6% (18 из 97) против 4,9% (3 из 61), частота наступления беременности – до 29,3% (12 из 41) против 7,4% (2/27), ЭКО-циклы значительно увеличились после лечения антибиотиками по сравнению

с результатами до лечения. Е. Cicinelli и соавт. [48] провели ретроспективное исследование пациентов с РИФ, перенесших новые циклы ЭКО-крио-перенос, и обнаружили, что частота клинических беременностей и частота живорождений в группе с нормальными гистероскопическими показателями после лечения антибиотиками были значительно выше, чем в группе с последовательными результатами КЭ – 65% против 33% и 60,8% против 13,3% соответственно. Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что ХЭ играет важную роль в генезе бесплодия.

В клинической практике активно обсуждается целесообразность диагностической гистероскопии в лечении ХЭ. В некоторых исследованиях было высказано предположение, что царапина или повреждение эндометрия, связанные с диагностической гистероскопией, могут увеличить частоту имплантации и клинических беременностей у женщин с предшествующими неудачами ЭКО-крио-перенос [57–59]. Гипотетическая биологическая основа для этого предложения заключается в следующем [60]: во-первых, местная травма в эндометрии может увеличить скорость имплантации, что приведет к децидации. Во-вторых, цитокины и гормон роста, выделяемые в процессе восстановления после искусственного повреждения эндометрия, могут оказывать хорошее влияние на имплантацию эмбрионов. В-третьих, искусственное повреждение эндометрия может задержать более раннее созревание эндометрия, связанное с гиперстимулированными яичниками в следующем цикле ЭКО-крио-перенос.

Недавние метаанализы [61, 62], касающиеся гистероскопии или искусственных повреждений эндометрия при ВРТ, сообщили о значительном улучшении частоты клинической беременности. Тем не менее эта возможность еще не подтверждена хорошо разработанными РКИ, поэтому предложение должно пока оставаться гипотетическим.

Анализ отечественной литературы и исследований, посвященных принципам и методам лечения хронического эндометрита, характеризуется наличием второго этапа лечения (после антибиотикотерапии) и многообразием используемых методов. Большое количество авторов указывают на высокую эффективность физиолечения: применяют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, инфракрасное лазерное облучение, магнитотерапию, гирудотерапию. Физиотерапевтические методы способствуют улучшению гемодинамики органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорению процессов регенерации эндометрия, повышению иммунного статуса [63].

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования гормональной терапии. Одни авторы считают ее неэффективной при данной патологии, кроме случаев наличия у пациенток гипопункции яичников или ановуляции [64]. Другие утверждают, что при хроническом воспалении и наличии патологической регенерации ткани заместительная гормональная терапия оказывает положительный противовоспалительный эффект [6, 65]. Коррекция иммунного статуса занимает особое место в лечении хронического эндометрита в отечественной литературе. При персистенции инфекции в организме особое значение имеет применение индукторов интерферонгенеза. На основании данных изучения иммунного и интерферонового статуса пациенток с хроническим эндометритом коррекцию иммунных нарушений проводят с помощью ряда лекарственных препаратов: главит, иммуномакс, полиоксидоний [65, 66]. Сеансы внутриматочной озонлазерной терапии и внутриматочной лазеротерапии эндометрия с помощью He-Ne-лазера показали эффективность у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием [66, 67]. Контроль за эффективностью комплексных терапевтических мероприятий рекомендуется проводить не ранее, чем через 2 мес после окончания всего курса лечения с учетом физиотерапии. При этом оценивают динамику клинических симптомов, эхографических и доплерометрических показателей, элиминацию микробных агентов, а также восстановление морфологической структуры ткани по данным контрольной аспирационной биопсии.

Есть исследования по терапии бактериофагами, которые оказывали хороший лечебный эффект в 78,3–93,6% случаев, также имеются данные о проведении внутриматочных орошений жидким бактериофагом в дозе 20 мл ежедневно в течение 5 сут с выраженным клиническим эффектом [68]. Лечебный эффект бактериофагов связан с литической активностью, иммуномодулирующим антигенным свойством находящихся в фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток, особенно при неоднократном введении препарата [69]. Большинство авторов едины во мнении, что использование бактериофаготерапии не означает полный отказ от антибиотиков, однако будет способствовать их назначению строго по показаниям [65, 66].

На эффективность метаболической терапии, включающей применение рибоксина, вобэнзима, витаминотерапии, глутаминовой кислоты, системной энзимотерапии, актовегина указывают несколько наблюдений [65]. Некоторые исследователи считают необходимым и целесообразным прием пробиотиков

вторым этапом после антибактериального лечения, апеллируя тем, что снижается риск развития гастроинтестинальных расстройств, вызванных антибиотикотерапией, и инициируется восстановление кишечного, влагалищного микробиоценоза [69]. Однако все эти исследования не являются рандомизированными и плацебо-контролируемыми, поэтому необходимо проведение хорошо спланированных РКИ.

Критериями эффективности лечения хронического эндометрита являются: купирование клинических проявлений в сочетании с элиминацией патогенной микрофлоры из полости матки на фоне нормализации в эндометрии уровня иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов; восстановление микроциркуляции эндометрия; улучшение реологических свойств крови, снижение интенсивности процессов фиброобразования и склерозирования. Заключительным критерием успешного лечения является восстановление репродуктивной функции с последующим наступлением беременности и последующим живорождением [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ограниченные доказательства подтверждают, что гистероскопия может быть мощным инструментом для физического удаления бактериальных биопленок в эндометрии, которые способствуют патогенетическому развитию ХЭ. После гистероскопии репродуктивные результаты в последующих циклах ЭКО могут улучшаться у пациенток с РИФ на фоне латентного ХЭ. Недавние метаанализы, касающиеся гистероскопии или искусственных повреждений эндометрия при ВРТ (*hatching*), сообщили о значительном улучшении частоты клинической беременности. Тем не менее эта возможность еще не подтверждена хорошо разработанными РКИ, поэтому предложение должно пока оставаться гипотетическим.

До настоящего времени ХЭ остается довольно сложной проблемой с точки зрения нозологии, патогенетических механизмов, диагностики и лечения в аспекте репродуктивных нарушений, в том числе это было связано с плохими репродуктивными результатами в контексте ВРТ. В случаях ХЭ мирное сосуществование между иммунитетом хозяина и микроорганизмами нарушается, распределение лимфоцитов, участвующих в имплантации эмбрионов, и, в конечном счете, восприимчивость к эндометрию снижаются из-за неадекватной секреции различных цитокинов. Недавние клинические исследования пациенток с ПНБ показали, что лечение антибиотиками при ХЭ может привести к значительным изме-

нениям в будущих исходах беременности. Применение и эффективность различных методов лечения, как второй этап лечения ХЭ, хорошо разработанных РКИ. Из-за отсутствия качественных данных в литературе такие методы лечения до сих пор остаются гипотетическими и эмпирическими. Должны быть проведены хорошо спланированные проспективные исследования или РКИ, чтобы прояснить возможные корреляции между ХЭ и плохими репродуктивными исходами, а также эффективность вмешательств в эндометрий. ХЭ является клинически значимой нозологической единицей с позиции репродуктологии, и требуется дальнейшее изучение особенностей его этиологии и патогенеза с целью улучшения понимания течения воспалительного процесса и усовершенствования методов лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. *Consilium Medicum*. 2011; 13: 6: 36–39.
2. Боева А.В., Лещенко Я.А., Кулешова М.В., Лещенко О.Я., Черкашин А.К. Семейно-демографические процессы в Иркутской области. Иркутск, 2017: 212.
3. Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11 (4): 20–29. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29.
4. Ansbacher R., Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967; 99 (3): 394–396. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)34549-5.
5. Haggerty C.L., Hiller S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 990–995. DOI: 10.1086/423963.
6. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., Лещенко О.Я., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А., Оленев А.С., Перевозкина О.В., Радзинский В.Е., Салимова И.В., Севостьянова О.Ю., Симоновская Х.Ю., Тетруашвили Н.К., Шифман Е.М., Филиппов О.С. Истмико-цервикальная недостаточность. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (S6): 578–602.
7. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 64.
8. Judlin P.G., Thiebaugeorges O. Pelvic inflammatory diseases. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2009; 37 (2): 82–172. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2008.12.005.
9. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66 (5): 410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
10. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil. Steril.* 2004; 82: 799–804. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.076.
11. Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Garipey G., Kadoch 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
12. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C., Sie-Go D.M., Eijkemans R.J., Fauser B.C., Devroey P. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and Sterility.* 2011; 96 (6): 1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
 13. Greenwood S.M., Moran J.J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet. Gyn.* 1981; 58 (2): 176–184.
 14. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences.* 2014; 21 (5): 640–647. DOI: 10.1177/1933719113508817.
 15. Cowling P., McCoy D.R., Marshall R.J., Padfield C.J., Reeves D.S. Bacterial colonization of the non-pregnant uterus: a study of premenopausal abdominal hysterectomy specimens. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1992; 11 (2): 204–205. DOI: 10.1007/BF01967084.
 16. Simhan H.N., Caritis S.N., Krohn M.A., Hillier S.L. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189 (4): 1150–1154. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00582-9.
 17. Hein M., Helmig R.B., Schonheyder H.C., Ganz T., Uldbjerg N. An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185 (3): 586–592. DOI: 10.1067/mob.2001.116685.
 18. King A.E., Critchley H.O., Kelly R.W. Innate immune defences in the human endometrium. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 116. DOI: 10.1186/1477-7827-1-116.
 19. Judlin P.G., Thiebaugeorges O. Pelvic inflammatory diseases. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2009; 37 (2): 82–172. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2008.12.005.
 20. Smith M., Hagerty K., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int. J. Gyn. Pathol.* 2010; 29 (1): 44–50.
 21. Hyun J.P., You S.K., Tae K.Y., Woo S.L. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016; 43 (4): 185–192. DOI: 10.5653/serm.2016.43.4.185.
 22. Кунгурцева Е.А., Белькова Н.Л., Приставка А.А., Иванова Е.И., Даренская М.А., Сердюк Л.В., Лещенко О.Я. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (4): 252–256. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256.
 23. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69 (9–10): 27–32. DOI: 10.15690/vramn.v69i9-10.1128.
 24. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 167–193. DOI: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002.
 25. Costerton W., Veeh R., Shirliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1466–1477. DOI: 10.1172/JCI20365.
 26. Stepanovic S., Jovanovic M., Lavadinovic L., Stosovic B., Pelemis M. Enterococcus durans endocarditis in a patient with transposition of the great vessels. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53: 259–261. DOI: 10.1099/jmm.0.05382-0.
 27. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L., Agnew K.J., Eschenbach D.A. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2003; 11: 11–17. DOI: 10.1155/S1064744903000024.
 28. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
 29. Fazeli A., Bruce C., Anumba D.O. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1372–1378. DOI: 10.1093/humrep/deh775.
 30. Kim Y.M., Romero R., Chaiworapongsa T., Kim G.J., Kim M.R., Kuivaniemi H. et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1346–1355. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.07.009.
 31. Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Taylor H.S. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27: 62–79. DOI: 10.1055/s-0028-1108011.
 32. Jones R.L., Hannan N.J., Kaitu'u T.J., Zhang J., Salomonson L.A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 6155–6167. DOI: 10.1210/jc.2004-0507.
 33. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D., Falagario T. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009; 61: 322–329. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x.
 34. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Salianni N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 677–684. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
 35. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabba C. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
 36. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011; 335: 42–51. DOI: 10.1016/j.mce.2010.08.006.
 37. Kitaya K., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 1136–1146. DOI: 10.1038/modpathol.2010.98.
 38. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic

- non-specific endometritis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34: 371–378. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x.
39. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction.* 2015; 30 (2): 323–330. DOI: 10.1093/humrep/deu292.
 40. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 437–441. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
 41. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1026–1030. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
 42. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecyan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128 (9): 1000–1003. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<1000:RSIAIT>2.0.CO;2.
 43. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2015; 104 (4): 927–931. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
 44. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., Cliver S.P., Conner M., Goepfert A.R. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193 (3 Pt. 1): 739–745. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.02.128.
 45. Haggerty C.L., Ness R.B., Amortegui A., Hendrix S.L., Hillier S.L., Holley R.L. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 141–148. DOI: 10.1067/mob.2003.87.
 46. Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., Zappimbulso V., Tartagni M., Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum. Reprod.* 2005; 20 (5): 1386–1389. DOI: 10.1093/humrep/deh779.
 47. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
 48. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015; 30 (2): 323–330. DOI: 10.1093/humrep/deu292.
 49. Cicinelli E., Tinelli R., Lepera A., Pinto V., Fucci M., Resta L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89 (8): 1061–1065. DOI: 10.3109/00016349.2010.498496.
 50. Adegboyega P.A., Pei Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum. Pathol.* 2010; 41 (1): 33–37. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.008.
 51. Колесникова Л.И., Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Лещенко О.Я., Михалевич И.М., Колесников С.И. Выявление патогенетически значимых показателей микробиома при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. *Патогенез.* 2018; 16 (3): 66–71. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.68-73.
 52. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., Cliver S.P., Cooper R., Conner M. Intercon-ceptional Antibiotics to Prevent Spontaneous Preterm Birth: a Randomized Clinical Trial. *American Journal Obstetrics and Gynecology.* 2006; 194 (3): 617–23. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.049.
 53. Cravello L., Porcu G., D’Ercole C., D’Ercole C., Roger V., Blanc B. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex.* 1997; 25 (7–8): 585–586.
 54. Лещенко О.Я., Маланова А.Б., Аталян А.В. Нарушения репродуктивного здоровья, ассоциированные с туберкулезом половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2018; 6: 107–112. DOI: 10.18565/aig.2018.6.107-112.
 55. Лещенко О.Я., Маланова А.Б. Этнические особенности сочетания инфекций, передающихся половым путем, у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019; 11 (3): 30–36. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-30-36.
 56. Yang R., Du X., Wang Y., Song X., Yang Y., Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol. Obstet.* 2014; 289 (6): 1363–1369. DOI: 10.1007/s00404-013-3131-2.
 57. Gibreel A., El-Adawi N., Elgindy E., Al-Inany H., Allakany N., Tournaye H. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (4): 313–316. DOI: 10.3109/09513590.2014.994603.
 58. Almog B., Shalom-Paz E., Dufort D., Tulandi T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2026–2029. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.075.
 59. Bosteels J., Weyers S., Puttemans P., Panayotidis C., Van Herendael B., Gomel V. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16 (1): 1–11. DOI: 10.1093/humupd/dmp033.
 60. Simon C., Bellver J. Scratching beneath ‘The Scratching Case’: systematic reviews and meta-analyses, the back door for evidence-based medicine. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (8): 1618–1621. DOI: 10.1093/humrep/deu126.
 61. Di Spiezio Sardo A., Di Carlo C., Minozzi S., Spinelli M., Pistotti V., Alvisi C. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22 (4): 479–496. DOI: 10.1093/humupd/dmw008.
 62. Lensen S.F., Manders M., Natri C.O., Gibreel A., Martins W.P., Templer G.E. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (6): CD011424. DOI: 10.1002/14651858.CD011424.pub2.
 63. Лебедев В.А., Вашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент.* 2012; 10 (5): 30–38.
 64. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (6): 1451–1456.

65. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. *Гинекология*. 2005; 7 (5): 7–10.
66. Серова В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2006; 3: 46–50.
67. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–24.
68. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. *Сиб. мед. журн.* 2011; 2-2: 22–25.
69. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Трудный пациент*. 2013; 2-3: 22–28.
70. Корсак В.С., Забелкина О.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2005; 11 (2): 39–42.

Сведения об авторе

Лещенко Ольга Ярославна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, отдел научных технологий, НИЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0002-5335-1248.

(✉) Лещенко Ольга Ярославна, e-mail: loyairk@mail.ru.

Поступила в редакцию 03.07.2019
Подписана в печать 25.12.2019