

© ГОНЧАРОВА Е. А., ВОЛКОВА Л. В., ПАШОВ А. И., РАЧКОВСКАЯ В. В.

УДК 618.14-002.28

DOI: 10.20333/25000136-2022-5-5-11

Хронический эндометрит: актуальные проблемы диагностики

Е. А. Гончарова, Л. В. Волкова, А. И. Пашов, В. В. Рачковская

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград 236041, Российская Федерация

Резюме. В обзоре рассматриваются актуальные проблемы диагностики хронического эндометрита, являющегося причиной бесплодия, неудачных попыток ЭКО и невынашивания беременности. Частота данной патологии у женщин при бесплодии варьирует в пределах 2,8–56,8%, повторяющихся выкидышах – 9,3–67,6%, при замерших беременностях в анамнезе достигает 57,8%. Проведен анализ современных публикаций, размещенных, преимущественно, в базах данных E-library и PubMed за период 2012–2021 гг. Проанализированы ключевые моменты этиопатогенеза, методы диагностики, их возможности и ограничения. Рассмотрены вопросы «золотого стандарта» и новые биомаркеры для морфологической верификации хронического эндометрита. Анализ литературы продемонстрировал, что, несмотря на комплексные диагностические подходы, многие аспекты патогенеза данной патологии окончательно не ясны, а патологоанатомические стандарты диагностики не полностью отвечают современным требованиям.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, эндометрий, гистологическое исследование эндометрия, иммуногистохимические маркеры.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гончарова ЕА, Волкова ЛВ, Пашов АИ, Рачковская ВВ. Хронический эндометрит: актуальные проблемы диагностики. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(5):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-5-11

Chronic endometritis: current problems of diagnosis

E. A. Goncharova, L. V. Volkova, A. I. Pashov, V. V. Rachkovskaya

I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad 236041, Russian Federation

Abstract. The review deals with the relevant problems of chronic endometritis diagnostics, which is the cause of infertility, unsuccessful attempts of in-vitro fertilisation and miscarriage. The frequency of this pathology varies within 2.8–56.8% in women with infertility and 9.3–67.6% in patients with recurrent miscarriages and amounts to 57.8% in missed pregnancies in medical history. The analysis of modern publications predominantly from E-library and PubMed databases for the period 2012–2021 was carried out. The key points of etiopathogenesis, diagnostic methods, their possibilities and limitations were analysed. The issues of the “gold standard” and new biomarkers for morphological verification of chronic endometritis were considered. An analysis of the literature has shown that, despite complex diagnostic approaches, many aspects of the pathogenesis of this pathology are not completely clear, and pathoanatomical diagnostic standards do not fully meet modern requirements.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage, endometrium, histological analysis of endometrium, immunohistochemical markers.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Goncharova EA, Volkova LV, Pashov AI, Rachkovskaya VV. Chronic endometritis: current problems of diagnosis. *Siberian Medical Review.* 2022;(5):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-5-11

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) в настоящее время является актуальной медицинской проблемой. При этом заболевании нередко развиваются такие акушерско-гинекологические патологии, как маточная форма бесплодия, привычное невынашивание беременности.

Значительное количество публикаций свидетельствует в пользу того, что ХЭ играет одну из ключевых ролей в репродуктивной патологии женского организма и нередко характеризуется бессимптомным течением. А.Л. Унанян с соавт. (2017) были получены данные о том, что у 82,8% пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, отмечается неравномерная маточная перфузия с выраженным снижением кро-

вотока в базальных артериях субэндометриального слоя и спиральных артериях эндометрия, тогда как у фертильных женщин – с ХЭ, указанные нарушения встречаются только в 14,3% случаев [1].

К. Fuminori et al. (2019) установили наличие ХЭ у 2,8–56,8% женщин в группе с диагнозом бесплодие, у 14–67,5% женщин – с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, у 9,3–67,6% – с повторяющимися выкидышами в анамнезе [2].

Согласно данным Н.Ж. Park et al. (2016), ХЭ в популяции встречается примерно у 10% женщин, в группе женщин, имеющих в анамнезе несколько замерших беременностей, эта цифра может достигать 57,8%. В подавляющем большинстве случаев ХЭ протекает бессимптомно [3]. Долгое время морфологическим аспектам

ХЭ не уделяли должного внимания, в связи с тем, что функциональный слой эндометрия имеет свойство отторгаться в течение менструального цикла. В связи с этим ХЭ долго уходил из поля зрения патоморфологов, впоследствии было установлено, что воспаление в эндометрии затрагивает не только функциональный, но и базальный слой эндометрия. В дальнейшем ХЭ был включён в Международную классификацию болезней. Даже в настоящее время, несмотря на тот факт, что существование этого диагноза несомненно, ХЭ ещё вызывает множество вопросов.

Многие вопросы этиопатогенеза и диагностики ХЭ до настоящего времени остаются недостаточно изученными и являются предметом междисциплинарных исследований. Так, например, в последние годы при бесплодии, ассоциированном с ХЭ, важная роль отводится нарушению рецептивных и пролиферативных свойств эндометрия в период «окна имплантации», неполноценной секреторной трансформации эпителия и нарушения созревания пиноподий [4].

В связи с этим, целью настоящей работы являлся анализ современных публикаций, посвященных актуальным проблемам морфологической и иммуногистохимической верификации хронического эндометрита.

Этиология

Ведущая роль в этиологии ХЭ отводится инфекционному воспалению, вызванному такими возбудителями как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma/Ureaplasma spp.* и другими. Чаще всего микроорганизмы проникают в стерильную полость матки восходящим путем.

Так Т.Г. Ходосова с соавт. (2017) продемонстрировала взаимосвязь между изменением флоры влагалища и наличием ХЭ [5]. Ключевую роль инфекционного воспаления в развитии ХЭ подтверждают также и исследования с использованием методов молекулярной биологии при исследовании биоптатов эндометрия [6]. Микробиота влагалища значительно отличается у здоровых женщин и с женщин с диагностированным ХЭ [7,8,9,10], а результаты применения антибиотикотерапии свидетельствуют в пользу возможности преодоления репродуктивного барьера после лечения ХЭ [11].

Значительную роль в развитии ХЭ отводится также ишемии, гипоксии, раздражению механическими и химическими агентами [12].

Патогенетические механизмы

Согласно современным представлениям, очаг хронического воспаления в эндометрии формируется в ответ на повреждающий агент, развивается местное воспаление. Этому способствует и повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), выявленные в менструальных выделениях женщин с ХЭ [2]. С этим могут быть связаны процессы миграции и пролиферации клеток лимфоцитарного и макрофагального ряда, Т-лимфоцитов,

В-лимфоцитов, НК-киллеров, их количество при ХЭ превышает нормальные показатели в эндометрии.

Установлено, что В-лимфоциты и плазматические клетки встречаются в нормальной эндометрии в количестве около 1%, о чем свидетельствуют результаты иммуногистохимической верификации таких маркеров, как CD79a, CD138+, при ХЭ эндометрите их количество в эндометрии увеличивается, они выявляются в биоптатах в стромальном, железистом и эпителиальном компонентах эндометрия.

Продемонстрировано значительное повышение уровней иммуноглобулинов IgM, IgA1, IgA2, IgG1, и IgG2 в эндометрии при ХЭ [13]. К. Kitaya et al. (2014) указывают на роль данных классов иммуноглобулинов в ограничении очага воспаления. Так IgG2 класса являются одними из главных эффекторов при ХЭ инфекционной этиологии процесса, а продуцирующие эти антитела В-лимфоциты преимущественно встречаются в базальном слое эндометрия [14]. Подобная инфильтрация может приводить к нарушению целостности эпителиального слоя и появлению первых симптомов эндометрита [15, 16].

Плазматические CD138-позитивные клетки, появляющиеся в результате антиген зависимой трансформации В-клеток, обнаруживаются в подавляющем большинстве случаев ХЭ, на сегодняшний день их функцией считается продукция антител [17]. В литературе опубликованы данные об идентификации данных клеток и успешной диагностике ХЭ с помощью такого маркера, как синдекан-1 [18-20]. Роль данного маркера в развитии воспаления при ХЭ в настоящее время окончательно не ясна. Привлечение НК-клеток и макрофагов обеспечивается хемокинами, например CCL4, за счет данной группы клеток поддерживается продукция провоспалительных цитокинов, процессам миграции, экстравазации и дифференцировки В-клеток в плазматические клетки способствует внедрение липополисахаридных антигенов мембран бактерий, нарушающее баланс CXCL13, CXCL1 и селектина Е в эндотелии капилляров матки.

В ряде случаев определенная роль в развитии ХЭ отводится аутоиммунному компоненту ХЭ, тем не менее, V.A. Kushnir et al. (2016) не выявили разницы в уровне антинуклеарных, антифосфолипидных и анти-тиреоидных антител в сравнении с контрольной группой [21]. Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении патогенетических аспектов развития ХЭ многие вопросы до сих пор остаются нерешенными.

Современные диагностические методы

При гистероскопическом исследовании В.Е. Радзинским с соавт. (2017) выделено несколько морфотипов ХЭ: смешанный, гиперпластический и гипопластический с различными морфологическими признаками. При смешанном морфотипе преобладали следующие изменения: слизистая оболочка была неравномерной окраски и толщины, с очаговой или диффузной гиперемией, полиповидными разрастаниями, чередованием неизменённых участков с истончёнными. При гиперпластическом типе преобладали

гипертрофированная бледно-розовая слизистая оболочка, отёк стромы с гиперемией слизистой оболочки и микрополипами. При гипопластическом варианте ХЭ слизистая оболочка была бледной, тусклого белесоватого цвета, истончённой без выраженного сосудистого рисунка, с внутриматочными синехиями [22].

S. Dongmei et al. (2019) проанализировали данные 1189 случаев гистероскопии, были обнаружены следующие признаки ХЭ: гиперемия эндометрия – 52,5% случаев, отёк эндометрия – 8,4% случаев, микрополипы – 3,4% случаев. Помимо этого, данный автор провели иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия, при котором обнаружено наличие CD138+ клеток в 27,1% случаев [23].

Патоморфологическая верификация

Патоморфологическая диагностика ХЭ чаще всего выполняется на материале пайпель биоптатов эндометрия. Данное исследование подтверждает результаты исследования пациентов с помощью молекулярно-биологических и эндоскопических методов [24].

Н.И. Кондриков с соавт. (2019) выделяют характерные для ХЭ морфологические изменения в эндометрии: инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, гранулоцитами вокруг отдельных маточных желёз и под поверхностью эпителием, наличие лимфоидных фолликулов в поверхностных отделах функционального слоя, склеротические изменения сосудов, фибробластоподобные клетки вытянутой формы, которые формируют картину типа «водоворота» вокруг маточных желёз [25].

К.Г. Серебрянникова с соавт. (2018) отмечают, что очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты, в спиральных артериях при длительном течении заболевания и ярко выраженной клинической симптоматике наблюдаются склеротические изменения [26]. Подобную морфологическую картину наблюдали и Л.М. Михалёва с соавт. (2017) при исследовании биоптатов эндометрия у пациентов с эндометриальной дисфункцией. Данные авторы выявили лимфоплазмóцитарные инфильтраты преимущественно вокруг маточных желез и кровеносных сосудов, с отдельными группами лимфоцитов и частичками слущенного эпителия в просвете желез, уплотнение стромы эндометрия с наличием фибробластоподобных клеток, формирующих некие «завихрения» вокруг эндометриальных желез, склерозирование сосудов эндометрия и несоответствие фазы эндометрия его функциональному состоянию [27].

В.А. Колмык с соавт. в 2015 году описали различные морфологические варианты ХЭ [28]. Атрофический тип ХЭ характеризуется атрофией желез, фиброзом стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами. При кистозном типе ХЭ фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержащее их сгущается, и образуются кисты, при гипертрофическом варианте слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии. Данные морфотипы во многом схожи с теми, которые выделяет В.Е. Радзинский с соавт. [22].

Проблемы морфологической и иммуногистохимической диагностики

Несмотря на достаточно определенную морфологическую картину в эндометрии при ХЭ, описанные морфологические критерии не являются специфичными только для хронического воспаления. L. Yingyu et al. (2018) отмечают, что, несмотря на то, что в настоящее время выявление плазмóцитарной инфильтрации эндометрия с иммуногистохимической верификацией CD138-позитивных клеток является золотым стандартом диагностики ХЭ, данный подход не является полностью специфическим [29]. Согласно Н.И. Кондрикову и Н.И. Бариновой (2019), лимфоцитарно-плазмóцитарная инфильтрация субэпителиальной локализации может быть следствием не только ХЭ, но и выявляться при крупных полипах эндометрия, подслизистой лейомиоме, при интрамуральном расположении лейомиомы матки с центрипетальным ростом [25]. Высказано предположение, что TNF- α повышает биосинтез эстрогенов в клетках эндометрия, что может вызвать картину микрополипоза [13].

О не специфичности существующих на сегодняшний день гистологических критериев ХЭ свидетельствуют данные, описанные Н.С. Park et al. в 2016 году [3]. Несмотря на то, что общепринятым стандартом диагностики ХЭ является наличие плазмóцитарной инфильтрации, подтвержденной иммуногистохимическим исследованием, диагностика может быть затруднена из-за мононуклеарной воспалительной инфильтрации, пролиферации стромальных клеток плазмóцитоидного вида или выраженной прецидуальной реакции в эндометрии поздней стадии секреции. Помимо этого, в настоящее время отсутствует единый подход по количеству CD138-позитивных клеток, необходимых для подтверждения морфологической картины ХЭ.

Н. Liu et al. (2020) проведено иммуногистохимическое исследование, где все CD138-позитивные образцы эндометрия предварительно рассматривались как ХЭ. Затем после окрашивания гематоксилином и эозином ХЭ считали подтвержденным морфологически, если в строме эндометрия в поле зрения при большом увеличении обнаруживалось 5 и более плазмóцитов [30]. Hirata K. et al. в 2021 году при постановке диагноза ХЭ ориентировался на одну и более плазматических клеток в 10 полях зрения. Авторы пришли к выводу, что такая методика обладает чувствительностью 87,5% и специфичностью 64,9% [31]. M. Weber et al. (2016) ориентировались на показатель ≤ 3 плазматических клетки/мм² [32].

Критерий наличия в биоптатах эндометрия CD138-позитивных клеток рассматривался при исследовании биоптатов женщин с самопроизвольным абортom или неудачными имплантациями в анамнезе без установленного ранее диагноза ХЭ. При этом авторы предположили, что наличие 4-6 клеток в поле зрения будет с наибольшей точностью предсказывать репродуктивные проблемы [33-35]. Публикации, приведенные выше, продемонстрировали высокую эффек-

тивность определения CD138-позитивных клеток при диагностике ХЭ. Однако плазматические клетки могут встречаться и в нормальной эндометрии, при отсутствии клинической симптоматики и установленного этиологического фактора, помимо этого их количество может изменяться в течение менструального цикла, при обструкции фаллопиевых труб и абортами в анамнезе [36-40]. Г.М. Савельева с соавт. (2018) установили, что CD138+ экспрессировался в достаточной степени лишь в группе женщин с относительно недавним анамнезом ХЭ, в то время как у пациенток с имеющимися явлениями фиброза в строме эндометрия маркер либо не экспрессировался вообще, либо встречался только в единичных плазматических клетках [41].

О.Я. Лещенко (2020) приведены следующие данные: в реальной клинической практике «плазматический эндометрит» был диагностирован в биоптатах эндометрия гистологически у 39% женщин, при этом у 82% пациенток выявлены положительные результаты в микробных культурах из биоптатов [42].

Таким образом, результаты описанных исследований свидетельствуют о необходимости комплексной морфологической диагностики биоптатов эндометрия с использованием как гистологических, так и иммуногистохимических критериев, анализом анамнестических и клинических данных при рутинной диагностике ХЭ.

Поиск биомаркеров ХЭ

В настоящее время помимо «золотого стандарта» для иммуногистохимической диагностики ХЭ, определения CD138+ - лимфоцитов, на гистологических срезах известны публикации, базирующиеся на использовании других потенциальных биомаркеров данного заболевания. Так, Y. Li et al. (2020) при ретроспективном когортном исследовании оценивали состав иммунных клеток периферической крови и результаты иммуногистохимического исследования экспрессии CD138-позитивных клеток в биоптатах эндометрия у пациенток с ХЭ [43]. Диагноз ХЭ устанавливался с помощью определения клеток CD138+ в поле зрения биоптата, затем исследовали фенотип иммунных клеток эндометрия до и после антибиотикотерапии. Авторы установили, что процентное количество CD68+ макрофагов, CD83+ зрелых дендритных клеток, CD8+ Т-клеток и Foxp3+ регуляторных Т-клеток эндометрия уменьшилось после антибиотикотерапии. Y. Li et al. (2020) заключили, что указанные результаты могут послужить основой для дальнейшего изучения местного иммунитета эндометрия, однако отметили, что данные требуют уточнения в клинических исследованиях.

Е.А. Михниной с соавт. (2003) разработан способ оценки местного иммунитета эндометрия на парафиновых срезах с помощью подсчета CD56-позитивных естественных киллерных клеток, CD 16+ лимфоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR(II) [44]. Определяли сумму всех указанных трех видов клеток, которую затем делили на три, авторы указали на то, что чем выше был итоговый показатель, тем более выраженное воспаление имело

место. Диагноз ХЭ ставился при количестве клеток, экспрессирующих CD16+ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих CD56+ и HLA-DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения. Этот способ повысил точность клинической диагностики с 11,9% до 53,5% [44]. Группа исследователей во главе с G.T. Sukhikh (2006) подсчитывали только CD56+ и CD14+ лимфоциты в эндометрии [45]. Л.И. Мальцева с соавт. (2012) в точности воспроизвели описанную выше методику Е.А. Михниной с соавт. [46].

X. Chen et al. в 2020 году подсчитывали количество CD56-позитивных естественных киллерных клеток в пайпель биоптатах эндометрия у пациенток с ХЭ, и получили прямую взаимосвязь между их количеством и числом CD138+ плазматических клеток [47]. Данные авторы объясняют полученные результаты следующим образом: при активации Toll-like-рецепторов после контакта с микробным антигеном Т-хелперы 2 типа высвобождают цитокины типа IL-4, IL-10 и IL-13, которые запускают процесс пролиферации NK-клеток (или же количество цитокинов увеличивается субпопуляциями NK-клеток, способных синтезировать их). Тем не менее, X. Chen et al. не дают ответа на вопрос: насколько оправдано использовать данный маркер в клинической диагностике ХЭ неинфекционной этиологии. Согласно результатам M. Matteo et al. (2009), иммуногистохимический маркер CD56+ также может использоваться в практической диагностике наряду с CD138+. Данные авторы установили, что количество CD3+ Т-лимфоцитов больше, чем CD56+ при сравнении групп с ХЭ и без него [48]. При исследовании биоптатов эндометрия женщин с необъяснимыми повторными выкидышами в анамнезе выявлено различное число CD16-позитивных лимфоцитов в группах с нормальным, повышенным и пониженным уровнем CD56-позитивных лимфоцитов, роль CD16 – позитивных лимфоцитов в эндометрии окончательно не выяснена [49].

Помимо оценки иммунофенотипа лимфоцитов в эндометрии при ХЭ рядом автором исследовался стромальный компонент при ХЭ. L. Liu et al. (2019) предположили, что при ХЭ, как и при любом воспалительном процессе, вследствие активации фибробластов будут запускаться процессы фиброза стромы [50]. Данные авторы сравнивали экспрессию двух маркеров фиброза - металлопротеиназы матрикса 9 и трансформирующего фактора роста-β у пациенток в группах с ХЭ и без него. L. Liu et al. установили, что уровень трансформирующего фактора роста-β повышен в группе с ХЭ, экспрессия металлопротеиназы - 9 была снижена. Авторы предположили, что разные уровни экспрессии данных указанных маркеров обусловлены тем, что ХЭ с одной стороны, способствует образованию фиброза, с другой стороны – приводит к нарушению формирования новых кровеносных сосудов [50].

В исследовании E. Cicinelli et al. (2021) также были обнаружены более высокие уровни трансформирующего фактора роста в группе женщин с хроническим

эндометритом [51]. W. Wang et al. (2019) напротив, наблюдали низкие уровни данного маркера у женщин с диагностированным ХЭ по сравнению с контрольной группой, авторы предположили, что уровень трансформирующего фактора роста-β зависит от популяции, на которой проводилось исследование, что нуждается в дальнейшем исследовании [52].

Заключение

ХЭ является важной медицинской проблемой, изучаемой на протяжении продолжительного времени. Несмотря на комплексные диагностические подходы, многочисленные публикации, посвященные диагностике данной патологии эндометрия и кажущуюся простоту в верификации данной патологии, на сегодняшний день являются сложной проблемой, как для клинициста, так и для патоморфолога. Многие аспекты патогенеза ХЭ до настоящего времени окончательно не ясны, данные различных клинических отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что существующие в настоящее время стандарты диагностики не полностью отвечают накопленным на сегодняшний день данным.

Литература / References

1. Унянян АЛ, Коссович ЮМ, Демура ТА, Бабурич ДВ, Сидорова ИС, Ищенко АИ. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017; 4 (4):208-213. [Unanyan AL, Kossovich YuM, Demura TA, Baburin DV, Sidorova IS, Ishchenko AI. Clinical and morphological features of chronic endometritis in women with infertility. *Archive of Obstetrics and Gynecology V.F. Snegirev*. 2017; 4 (4):208-213. (In Russian)] DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213
2. Fuminori K, Akie T, Mitsuki I, Akiko N, Jun K, Aina M, Kimiko H, Akimasa T, Shoko T, Akiko T, Tsukuru A, Shunichiro T, Tetsuo O, Shoji K, Kyoko K, Suzuko M, Ryoji K, Takashi M. Chronic endometritis and its effect on Reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;45(5): 951-960. DOI: 10.1111/jog.13937
3. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2016; 43(4):185-192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185
4. Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A, Nakao K, Juen H, Takamizawa S, Sugiyama R. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2020; 8(4): 650-658. DOI:10.1002/iid3.354
5. Ходосова ТГ, Мотовилова ТМ, Никишов НН, Журина ИЮ, Хамидова АР, Гаревская ЮА. Некоторые патогенетические аспекты хронического эндометрита. Возможности коррекции с использованием озонобактериофаготерапии. *Вятский медицинский вестник*. 2017; 4 (56):91-94. [Khodosova TG, Motovilova TM, Nikishov NN, Zhurina IYu, Khamidova AR, Garevskaya YuA. Some pathogenetic aspects of chronic endometritis. Possibilities of correction using ozone-bacteriophage therapy. *Vyatka Medical Bulletin*. 2017; 4(56):91-94. (In Russian)]
6. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D., Vilella F, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018; 218(6): 602.e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
7. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, Zhao F. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nature Communications*. 2021; (12): 1-15. DOI: 10.1038/s41467-021-24516-8
8. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, Llacer J, Bernabeu R. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021; (263):25-32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.045
9. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, 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. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
10. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta Pietro S. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2018; 110(1):103-112. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
11. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018; 79(1): e12782. DOI: 10.1111/aji.12782
12. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Menopausal Review*. 2020; 19(2): 90-100. DOI: 10.5114/pm.2020.97863
13. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and Sterility*. 2018; 110(3): 344-350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
14. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014; 72(4): 386-91. DOI: 10.1111/aji.12277
15. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, 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. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8
16. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020; 84(3):13255. DOI: 10.1111/aji.13255

17. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Murakami T. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Women's Health*. 2020; 20(1): 114. DOI:10.1186/s12905-020-00982-y
18. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma Cells in Chronic Endometritis are Easily Identified When Stained with Syndecan-1. *Modern Pathology*. 2001; 14(9):877-9. DOI: 10.1038/modpathol.3880405
19. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2004; 128(9):1000-1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT
20. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and Clinicopathological Characterization of Chronic Endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011; 66(5):410-415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
21. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016; 75(6):672-7. DOI: 10.1111/aji.12508
22. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Калинина ЕА, Широкова ДВ, Полина МВ. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34. [Radzinsky VE, Petrov YuA, Kalinina EA, Shirokova DV, Polina MV. Pathogenetic features of macrotypes of chronic endometritis. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(1):27-34. DOI:10.17750/KMJ2017-27. (In Russian)]
23. Dongmei S, Tin-Chiu L, Yun Z, Xiangdong F, Enlan X, Xiaowu H., Yu X. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. Original article: gynecology. *Fertility and Sterility*. 2019; 111(4): 772-779. DOI: 10.1016/j.fertnstert
24. 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. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020; 27(1):116-121. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016
25. Кондриков НИ, Баринаева НИ. Патология Матки. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2019. 352 с. [Kondrikov NI, Barinova NI. Pathology of the uterus. Guide for doctors. Moscow: Practical medicine; 2019. 352 p. (In Russian)]
26. Серебренникова КГ, Арутюнян НА, Алехин АИ. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018; 20 (6): 53–59. [Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria of chronic endometritis. *Gynecology*. 2018; 20(6):53–59. DOI:10.26442/20795696.2018.6.18070. (In Russian)]
27. Михалева ЛМ, Болтовская МН, Михалев СА, Бабиченко ИИ, Вандышева РА. 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. Clinical and morphological aspects of endometrial dysfunction caused by chronic endometritis. *Archive of Pathology*. 2017; 79(6), 22-29. DOI 10.17116/patol201779622-29. (In Russian)]
28. Колмык ВА, Насыров РА, Кутушева ГФ. Преимущества иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита. *Педиатр*. 2015; 6(1):11-15. [Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF. Advantages of the immunohistochemical method in the diagnosis of chronic endometritis. *Pediatrician*. 2015; 6(1):11-15. (In Russian)]
29. Yingyu L, Xiaoyan C, Jin H, Chi-Chiu W, Mei-Yung Y, Susan L, Tin-Chiu L. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and Sterility*. 2018; 109(5): 832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
30. Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020; 27(5): 1127-1132. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.035
31. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Murakami T. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Women's Health*. 2021; 21(1):94. DOI:10.1186/s12905-021-01239-y
32. Weber M. Immunohistochemical analysis of cd138-positive plasma cells in the endometrium. *Journal of Reproductive Immunology*. 2016; 16(1):60. DOI:10.1186/s12905-016-0341-3.
33. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al W, Quenby S. Quantifying CD138 + cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021; 47(2): 689-697. DOI: 10.1111/jog.14585.
34. Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, Zeng Y. (2020). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138 + cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021; 85(5): e13369. DOI: 10.1111/aji.13369.
35. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertility and Sterility*. 2021;116(3):855-861. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036
36. Huang W, Liu B, He Y, Xie Y, Liang T, Bi Y, Yang Y. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020; (140): 103-146. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103146
37. Козырева ЕВ, Давидян ЛЮ. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности. Обзор литературы. *Медицинские науки*. 2015; 4 (36): 124-136. [Kozyreva EV, Davidyan LYu. Immunohistochemical features of chronic endometritis in infertility and miscarriage. Literature review. *Medical Sciences*. 2015; 4 (36): 124-136. (In Russian)]
38. Shen M, Child T, Mittal M, Sarodey G, Salim R, Granne I, Southcombe JH. B Cell Subset Analysis and Gene Expression Characterization in Mid-Luteal Endometrium. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 5(1):345-349. DOI:10.3389/fcell.2021.709280

39. Groth JV. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertility and Sterility*. 2018; 109(5): 788. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116
40. Chen Y, Fang R, Luo Y, Luo C. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health*. 2016; 16(1):60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3
41. Савельева ГМ, Михалев СА, Конопляников АГ, Михалева ЛМ, Бабиченко ИИ, Болтовская МН. Хронический эндометрит - показание для прегравидарной подготовки. *Клиническая практика*. 2018; 9(2): 36-41. DOI: 10.17816/clinpract09236-41 [Savelyeva GM, Mikhalev SA, Konoplyannikov AG, Mikhaleva LM, Babichenko II, Boltovskaya MN. Chronic endometritis is an indication for preconception preparation. *Clinical Practice*. 2018; 9(2): 36-41. DOI: 10.17816/clinpract09236-41.(In Russian)]
42. Лещенко ОЯ. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166-176. [Leshchenko OYa. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and controversies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):166-176. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-166-176. (In Russian)]
43. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, Zeng Y. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertility and Sterility*. 2020; 113(1):187-196.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
44. Патент РФ на изобретение №2236013/10.02.2003. Михнина ЕА, Эллиниди ВН, Калинина НМ, Давыдова НИ. Способ диагностики хронического эндометрита. Ссылка активна на 31.05.2022 [RF patent for the invention No. 2236013/10.02.2003. Mikhkina EA, Ellinidi VN, Kalinina NM, Davydova NI. A method for diagnosing chronic endometritis. The link is active on 05/31/2022 (In Russian)] <https://www.freepatent.ru/patents/2236013>
45. Sukhikh GT, Shurshalina AV, Veryasov VN. Immunomorphological characteristics of endometrium in women with chronic endometritis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006; 141(1):104-6. DOI: 10.1007/s10517-006-0105-4
46. Мальцева ЛИ, Смолина ГР, Юпатов ЕЮ. Хронический эндометрит и тазовая боль. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2012;6(3):23-27. [Maltseva LI, Smolina GR, Yupatov EYu. Chronic endometritis and pelvic pain. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012; 6(3):23-27(In Russian)]
47. Chen X, Liu Y, Zhao Y, Cheung WC, Zhang T, Qi R, Li TC. Association between chronic endometritis and uterine natural killer cell density in women with recurrent miscarriage: clinical implications. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020; 46(6):858-863. DOI: 10.1111/jog.14250
48. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, Liso A. Abnormal Pattern of Lymphocyte Subpopulations in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2009; 61(5):322-9. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x
49. Chiokadze M, Bär C, Pastuschek J, Dons'koi BV, Khazhlyenko KG, Schleußner E, Favaro RR. Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics*. 2020;10(9):650. DOI:10.3390/diagnostics10090650
50. Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2019; 111(5):1002-1010. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
51. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, Viggiano L. Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2021; 11(3):471. DOI: 10.3390/diagnostics11030471
52. Wang W, Zhang H., Chen Z, Zhang W, Liu X, Fang J, Kwak-Kim J. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019; 17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9

Сведения об авторах

Тончарова Екатерина Андреевна, студентка Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта; Балтийский федеральный университет имени И. Канта, адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(911)4813326; e-mail: egoncharova10798@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4856-7976>

Волкова Лариса Владимировна, д. м. н., заведующая лабораторией иммуногистохимической, патологоанатомической и клинической диагностики, профессор кафедры фундаментальной медицины Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(921)8522042; e-mail: volkova16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8577>

Пашов Александр Иванович, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта; доктор медицинских наук, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(911)4614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта; Балтийский федеральный университет имени И. Канта, адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Author information

Ekateterina A. Goncharova, student of Medical Institute Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(911)4813326; e-mail: egoncharova10798@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4856-7976>

Larisa V. Volkova, Dr.Med.Sci., Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, Pathology and Clinical Diagnostics, Professor of the Department of Fundamental Medicine Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(921)8522042; e-mail: volkova16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8577>

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Дата поступления 02.06.2022

Дата рецензирования 29.08.2022

Принята к печати 30.08.2022

Received 02 June 2022

Revision Received 29 August 2022

Accepted 30 August 2022