



DOI: 10.31550/2712-8598-2024-1-2-ZhZiR

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А.А. Суханов^{1,2}, Г.Б. Дикке³✉, И.И. Кукарская^{1,2}¹ ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр»; Россия, г. Тюмень² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень³ ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Фёдора Ивановича Иноземцева»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель обзора. Рассмотреть дискуссионные вопросы диагностики и лечения хронического эндометрита (ХЭ) и его влияния на фертильность, по данным зарубежных и отечественных авторов.

Основные положения. Несмотря на то что иммуногистохимическое исследование для определения плазматических клеток считается «золотым стандартом» диагностики ХЭ, у него есть ограничения. Отмечена необходимость достичь консенсуса по диагностическим критериям ХЭ, чтобы исключить влияние гетерогенности исследований на оценку результатов лечения. Комплексный подход, основанный на знаниях о патогенезе ХЭ, способствует подбору адекватного лечения. В последние годы широко обсуждается необходимость восстановления иммунной защиты при ХЭ. Уже доказано в нескольких публикациях значение комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов в восстановлении фертильности и улучшении исходов беременности. Методы физиотерапевтического воздействия продолжают изучаться, и наиболее востребованными в настоящее время являются кавитированные растворы, пелоиды, электроимпульсная и магнитотерапия.

Заключение. Диагностические критерии ХЭ требуют четкого определения. Лечение ХЭ должно включать антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, иммуномодулирующую и физиотерапию.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, привычное невынашивание беременности, антибиотики, иммуномодуляторы, пелоидотерапия, ультразвуковая кавитация, интерферентерапия, магнитотерапия, лазеротерапия.

Для цитирования

Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Проблемы диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Женское здоровье и репродукция*. 2024. № 1 (62). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-1-2-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/problemy-diagnostiki-i-lecheniya-hronicheskogo-endometrita-u-zhenshhin-reproduktivnogo-vozrasta/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Суханов Антон Александрович — к. м. н., заведующий отделением планирования семьи и репродукции ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»; доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625013, Россия, г. Тюмень, ул. Пермькова, д. 10. <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>. E-mail: such-anton@yandex.ru

Дикке Галина Борисовна ✉ — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22, литера М. <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>. E-mail: galadikke@yandex.ru

Кукарская Ирина Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». 625002, Россия, г. Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области. <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>. E-mail: kukarskaya@mail.ru

DIAGNOSIS AND METHODS OF TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

A.A. Sukhanov^{1,2}, G.B. Dikke³✉, I.I. Kukarskaya^{1,2}

¹ Tyumen Perinatal Medical Centre; 1 Daudelnaya Str., Tyumen, Russian Federation 625002

² Tyumen State Medical University; 10 Permyakov Str., Tyumen, Russian Federation 625013

³ Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22 litera M Moscow Ave., Saint-Petersburg, Russian Federation 190013

Abstract

Aim. To study the controversial issues of diagnosis and treatment of chronic endometritis (CE) and its impact on fertility, according to foreign and domestic authors.

Key points. Although immunohistochemical study for plasma cells is considered the gold standard for diagnosing CE, it has limitations. The need to achieve consensus on the diagnostic criteria for cholecystitis was noted in order to exclude the influence of heterogeneity of studies on the assessment of treatment results. An integrated approach based on knowledge about the pathogenesis of CE facilitates the selection of adequate treatment. The positive role of antibacterial therapy in resolving CE is undoubted. In recent years, the need to restore immune defense in CE has been widely discussed. The importance of a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines in restoring fertility and improving pregnancy outcomes has already been proven in several publications. Physiotherapeutic methods continue to be studied, and the most popular currently are cavitated solutions, peloids, electropulse and magnetic therapy.

Conclusion. The diagnostic criteria for CE require a clear definition. Treatment of CE should include broad-spectrum antibiotic therapy, immunomodulatory therapy, and physiotherapy.

Keywords: chronic endometritis, infertility, recurrent miscarriage, antibiotics, immunomodulators, peloid therapy, ultrasonic cavitation, interference therapy, magnetotherapy, laser therapy.

Хронический эндометрит (ХЭ) — локализованное инфекционно-воспалительное заболевание матки, которое приводит к нарушению морфофункционального слоя эндометрия и, как следствие, — к рецидивирующим неудачам имплантации (РНИ), репродуктивным потерям или бесплодию [1, 2].

Воздействие ХЭ на репродуктивный потенциал женщины обсуждается на протяжении многих лет зарубежными и российскими авторами, однако до сих пор существует огромная вариабельность данных: распространённость ХЭ составляет 2,8-56,8% у женщин с бесплодием, 14-67,5% — с РНИ и 9,3-67,6% — с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) [3].

ХЭ очень часто приводит к репродуктивным потерям (по данным разных авторов, до 70%) и увеличению риска преждевременных родов (в 2 раза) [4, 5]. У пациенток с диагнозом ХЭ значи-

тельно реже, чем у женщин без ХЭ, наступает беременность (46,5 против 71,1%), и количество живорождений у них меньше (44,2 против 63,4%) [6].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код ХЭ представлен в разделе воспалительных болезней (N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки), а нарушение рецептивности эндометрия — в разделе бесплодия (N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения: дефект имплантации яйцеклетки).

Исследования предполагаемой роли ХЭ в бесплодии, невынашивании беременности, неудачах при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) многочисленны, но несмотря на очевидную связь между ХЭ и дефектом имплантации, реальные причины женского бесплодия остаются не до конца раскрытыми, и дискуссии

о влиянии подготовки эндометрия на успешность имплантации эмбриона продолжают [7]. Существует несколько теорий, которые доказывают нарушение рецептивности эндометрия при ХЭ. Повреждение ткани эндометрия в результате персистенции микробных агентов и перестройка иммунной системы организма лежат в основе теории влияния ХЭ на имплантацию эмбриона [8–10]. Показаны активация местных воспалительных процессов с повышенной секрецией цитокинов и хемокинов, дискоординированная сократимость матки, нарушение процессов децидуализации и васкуляризации эндометрия [11].

Диагностика ХЭ в реальной клинической практике затруднена ввиду бессимптомного течения заболевания и низких показателей диагностической эффективности применяемых методов. Морфологическое исследование, позиционируемое ранее как «золотой стандарт» диагностики ХЭ, дает 30% ложноотрицательных результатов, а иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с окрашиванием синдианом для выявления плазматических клеток (CD138) до настоящего времени не имеет четких критериев для верификации ХЭ [2].

Что касается лечения ХЭ, то клинические рекомендации до сих пор не разработаны ни за рубежом, ни в РФ. Многочисленные зарубежные исследования ссылаются на необходимость антибактериальной (АБ) терапии, российские исследователи предлагают двухэтапный подход: на первом этапе — элиминация повреждающего агента или, в случае присутствия вирусов, снижение их активности и коррекция локальных иммунных нарушений, на втором этапе — восстановление гемодинамики и рецепторного аппарата [12–14].

Необходимость применения немедикаментозных методов в комплексном лечении ХЭ на этапе восстановления остается предметом дискуссии ввиду отсутствия доказательных данных (ограниченное число исследований, недостаточная их мощность, отсутствие рандомизации).

В нашей обзорной статье обобщены современные знания о ХЭ и дано представление о нерешенных проблемах, касающихся его диагностики и лечения.

Диагностика хронического эндометрита

С внедрением в клиническую практику ИГХ, иммуноцитохимических, иммунофлуоресцентных исследований возможности верификации ХЭ увеличились [2].

Гистопатологическими признаками ХЭ являются поверхностный отек слизистой оболочки, повышенная плотность стромальных клеток эндометрия, несинхронизированная дифференцировка между эпителиальными и стромальными клетками, лейкоцитарная инфильтрация и повышенная инвазия плазматитами. Плазматиты — клетки, несущие антитела лимфоцитов линии В-клеток. В нормальном эндометрии В-клетки составляют примерно 3% всех лимфоцитов и не более 2% всех клеток эндометрия [9, 15]. При инфекции количество цир-

кулирующих В-лимфоцитов возрастает, увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов, и процесс приобретает хроническую форму [10, 14].

Под световой микроскопией плазматиты обычно выглядят как большие лимфоциты с высоким соотношением ядро/цитоплазма, базофильной цитоплазмой и эксцентричными ядрами с гетерохроматиновой перестройкой, называемой «спицевое колесо». Однако некоторые типы клеток эндометрия (такие как НК-клетки, макрофаги и стромальные фибробласты) имеют схожий морфологический вид, и их идентификация только с помощью обычного метода окрашивания тканей является сложной задачей для клинических морфологов, что нередко ведет к гиподиагностике заболевания.

Несмотря на то что определение плазматических клеток (CD138) с помощью метода ИГХ сейчас считается «золотым стандартом» диагностики ХЭ, у него есть диагностические ограничения. В обзоре Г.Х. Толибовой и Т.Г. Траль (2023) отмечается, что одни авторы считают критерием постановки диагноза обнаружение CD138+ на срезах эндометрия в количестве 5 и более по крайней мере в одном из 30 полей зрения с высоким увеличением, другие — в одном из 20, третьи — «в каждом поле зрения при 400-кратном увеличении», четвертые — «одна плазматическая клетка в пяти случайно выбранных полях зрения» [2]. Результаты исследований, в которых маркер CD138 использовался в качестве предиктора репродуктивного исхода, в большей мере согласуются между собой [16, 17].

ИГХ — финансово затратное исследование для многих учреждений, и соответственно при отсутствии единого подхода к оценке морфологической картины эндометрия заставляет клиницистов ссылаться только на анамнез и данные функциональных исследований. К тому же применение ИГХ как высокоинформативного метода для верификации диагноза в клинических рекомендациях и приказах МЗ РФ не отражено.

Не существует и единого подхода для сроков забора материала с целью морфологического изучения. Одни специалисты говорят о необходимости забора эндометрия в первую фазу менструального цикла (7–9-й день), мотивируя тем, что в эти дни в норме низки уровни иммунокомпетентных клеток в эндометрии [18]. Другие считают целесообразным забор материала во вторую фазу цикла [2]. Основные мотивации данной рекомендации — отсутствие риска повреждения базального слоя эндометрия, возможность оценки всех звеньев морфогенеза и трансформации эндометрия, наличие достаточного объема материала для комплексного исследования (гистологического, ИГХ, других при необходимости). Подчеркивается недопустимость биопсии эндометрия дважды в одном менструальном цикле [2].

Кроме В-лимфоцитов, в эндометрии при ХЭ преимущественно вирусной этиологии увеличивается количество CD8 Т-лимфоцитов с преобладанием воспалительных инфильтратов, расположенных вокруг желез, что указывает на противовирусную их активность [18].

Г.Х. Толибова и Т.Г. Траль считают, что верификация диагноза ХЭ только на основании

идентификации CD138 недостаточна, так как плазмциты могут не идентифицироваться из-за того, что В-бластическая трансформация предшественников плазмцитов (В-лимфоцитов CD20) нарушается и остается незавершенной даже при наличии гистологических признаков заболевания. Авторы предлагают использовать комбинацию маркеров — кроме CD138+, определять еще и CD20+, а также CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), что позволит увеличить диагностическую ценность исследования и устранить неоднозначность трактовки [2].

В зарубежном обзоре обсуждается сравнительная оценка диагностической надежности и точности ИГХ CD138 и белка MUM-1 (multiple myeloma 1 — онкоген множественной миеломы 1, или регуляторный фактор интерферона 4) [19]. ИГХ для MUM-1 и CD138 имеют одинаковую точность обнаружения плазмцитов в эндометрии. Однако MUM-1 идентифицировал большее количество плазматических клеток у женщин с ХЭ, чем CD138, и показал более высокую надежность при парном сравнении отдельных образцов. При использовании MUM-1 мнения исследователей по поводу полученных результатов чаще совпадали. Чувствительность и специфичность ИГХ для CD138 составляли соответственно 89,1 и 79,6%, а для MUM-1 — 93,5 и 85,0%. Таким образом, ИГХ с MUM-1 представляет собой новый многообещающий метод диагностики ХЭ [19].

В метаанализе 2020 года рассмотрены исследования, в которых проводили гистероскопию, и предполагалось использовать данную методику как инструмент диагностики ХЭ первой линии. Ее чувствительность и специфичность оказались низкими (59,3 и 69,7% соответственно), диагностическая точность наличия одного или нескольких признаков ХЭ составила 66,9%. Авторы пришли к выводу, что гистероскопия, безусловно, необходима, но лишь для диагностики/исключения другой патологии, локализованной в полости матки [20].

Диагностика ХЭ предполагает также выявление этиологических факторов [21, 22]. Н.И. Тапильская и соавт. обнаружили стафилококки (45%), микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (22%), *Ureaplasma* spp. (19%), стрептококки (15%), *Gardnerella vaginalis* (11%), *Atopobium vaginae* (10%) [22]. Н.Д. Цыпурдеева и соавт. отметили преобладание *Enterobacteriaceae* (64%), *Staphylococcus* spp. (56%), *Streptococcus* spp. (55%), при этом количество лактобактерий было значительно ниже, чем у женщин без ХЭ, — 50 против 87% соответственно [23]. F.M. Lozano и соавт. также показали, что микробиота эндометрия с более низким содержанием лактобактерий связана с РНИ у бесплодных женщин [24].

Многие авторы уделяют внимание бактериально-вирусной этиологии ХЭ. Наличие вирусов разного типа зафиксировано в работах нескольких авторов: вируса герпеса HHV-6A — у 40% женщин с бесплодием [25], вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска — при бесплодии (отношение шансов (ОШ) = 2,33) [26] и при неудачах имплантации в циклах ЭКО (частота наступления беременности 23,5 против 57% у ВПЧ-отрицательных) [27], вируса

простого герпеса (ВПГ) — у женщин с выкидышами (ОШ = 3,81) [28]. Ю.Э. Доброхотова и соавт. выявили ВПГ 1-го и 2-го типов суммарно у 65% пациенток, а вирус Эпштейна — Барр — у 55,8% [10]. В исследовании Г.Б. Дикке и соавт. частота выделения вирусов на этапе отбора пациенток в исследование составила 86,4%, при этом в 80% случаев преобладали ВПГ-1 и ВПГ-2, в 50% случаев они сочетались с цитомегаловирусами, вирусом Эпштейна — Барр и/или ВПЧ [8, 29].

Сочетание бактериальной с герпес-вирусной инфекций и влияние на рецептивность эндометрия изучены и другими авторами [30, 31]. Однако большое разнообразие бактериальных и вирусных агентов в эндометрии при ХЭ не позволяет определить ведущего возбудителя в патогенезе специфического патологического воздействия на имплантацию и развивающийся эмбрион.

Некоторыми авторами отмечено отсутствие микроорганизмов в эндометрии, что объясняется последствием влияния первичного агента и формированием вторичных структурных изменений (фиброза, склероза стромы и сосудистого русла) в эндометрии, а также нарушением иммунного статуса эндометрия с вторичным иммунодефицитным состоянием [32].

В последние годы серьезное внимание уделяется изучению локального иммунного статуса у пациенток с нарушением репродуктивной функции. В настоящее время аутоиммунная природа ХЭ не подтверждается. В исследовании V.A. Kushnir и соавт. показано, что пациентки с ХЭ и ПНБ и/или РНИ не отличались по системным воспалительным или аутоиммунным профилям от женщин без ХЭ [33], в то время как обнаружено локальное повышение инфильтрации эндометрия иммунными клетками [34]. Y.Q. Chen и соавт. в 2016 году в одном из исследований показали воздействие на течение ХЭ количества позитивно окрашенных естественных клеток-киллеров (CD56) в биоптатах эндометрия и CD138 [35]. Авторы объяснили полученные результаты активацией рецепторов после контакта с микробным антигеном, выбросом цитокинов, запуском процессов пролиферации NK-клеток. При исследовании биоптатов эндометрия у женщин с ПНБ выявлено различное число CD16+ лимфоцитов в группах с нормальным, повышенным и пониженным уровнем CD56, поэтому роль CD16+ лимфоцитов в эндометрии и влияние на имплантацию пока окончательно не определены [12]. Поэтому первые комбинации маркеров (CD16+, CD56+, CD20+, HLA-DR II), которые использовались для верификации аутоиммунного ХЭ как нозологической единицы, что противоречит МКБ-10, в настоящее время не рекомендуются [2].

Обнаружено повышение уровней цитокинов провоспалительного звена в крови пациенток с ХЭ, а именно интерлейкина (ИЛ) 1 β — в 1,8 раза, ИЛ-6 — в 1,6, ИЛ-2 и ИЛ-8 — в 1,2, фактора некроза опухоли α — в 1,4 раза, что свидетельствовало об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию [8]. Увеличение числа NK-клеток в сочетании с вирусной инфекцией и рост содержания провоспалительных цитокинов

с активацией цитотоксических факторов к клеткам эндометрия и трофобласта, вероятно, негативно влияют на имплантацию и инвазию клеток трофобласта и могут приводить к невынашиванию беременности на раннем сроке [36].

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 вызывают подавление нормальной микробиоты в полости матки и рост условно-патогенной микрофлоры, что ведет к прогрессированию ХЭ [37]. Напротив, индукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 сдерживает избыточную продукцию провоспалительных, тем самым предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных клеток и тканей эндометрия [8, 29].

Непосредственное токсическое влияние цитокинов и фиброз в эндометрии при ХЭ вызывают aberrantную экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, что сопровождается индуцированной резистентностью к прогестерону и, как следствие, нарушением дифференцировки клеток и секреторной трансформации эндометрия, приводя к РНИ, ПНБ или бесплодию [11, 38].

Методы лечения хронического эндометрита

Антибактериальная терапия

ХЭ — инфекционное заболевание, которое разрешается после АБ-терапии у большинства пациенток, при этом частота наступления беременности у женщин после пролеченного АБ-препаратами ХЭ и у пациенток, не получавших лечение, составляет 77 против 20%, живорождения — 66 против 7% соответственно, а при ПНБ у женщин с ХЭ частота живорождений после курса АБ-терапии увеличивается до 56% [39].

Однако эффективность АБ-препаратов в пероральной форме для лечения ХЭ у женщин с репродуктивными потерями в метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не была подтверждена — они не увеличивали частоту имплантации и живорождения [40]. Эти результаты указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы определить оптимальный метод лечения и улучшить исходы беременности у пациенток с ХЭ.

Поиск новых путей введения АБ привел к тому, что одновременно с пероральным стали использовать внутриматочное введение. У пациенток с ранними репродуктивными потерями и ПНБ данная методика оказалась эффективной — разрешение ХЭ наблюдалось у 87,5 против 62% пациенток, получавших только пероральные АБ-препараты, шансы на выздоровление были на 40% выше, однако частота живорождения в группах осталась одинаковой [41].

Некоторые авторы обращают внимание на то, что длительная АБ-терапия вызывает дисбактериоз в полости матки и способствует дальнейшему развитию микроорганизмов в ней [42].

В одном систематическом обзоре и метаанализе (12 РКИ) сообщается о высокой частоте изле-

чения ХЭ с помощью АБ-препаратов, увеличении частоты наступления беременности и живорождений (ОШ = 1,83 и 2,08 соответственно) [43], однако другой метаанализ (7 РКИ) не подтвердил данные выводы, и АБ-лечение не влияло на частоту имплантации и живорождения (ОШ = 1,02 и 1,13 соответственно) [40]. В связи с этим параллельно сделан еще один метаанализ (12 РКИ), доказавший эффективность АБ-лечения у женщин с ХЭ, но не сам факт АБ-терапии влиял на исходы, а лечение ХЭ, при котором частота клинической беременности и живорождения были выше, чем у женщин без ХЭ (ОШ = 1,56 и 1,57 соответственно), и значительно выше, чем у пациенток с персистирующим ХЭ (ОШ = 9,75 и 6,82 соответственно) [20].

АБ-терапия при ХЭ проводится эмпирически препаратами широкого спектра действия, и определенной схемы пока не существует. Первая линия терапии включает доксициклин (100 мг 2 раза в день 14 дней), вторая — ципрофлоксацин (500 мг 1 раз в сутки) или офлоксацин (400 мг 1 раз в сутки) в сочетании с метронидазолом (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней. При резистентности к указанным препаратам применяют миноциклин (200 мг в сутки 12 дней). Существуют также схемы, используемые в соответствии с конкретным микробиологическим профилем пациенток и повторными курсами [44].

Таким образом, необходимость АБ-терапии бесспорна, но микробиота полости матки многообразна, что требует дальнейшего изучения современными методами секвенирования, а для улучшения рецептивности эндометрия идет поиск новых методов комплексного лечения.

Иммуномодулирующая терапия

Анализ влияния иммуномодулирующей терапии на восстановление локальной иммунной защиты актуален, оно активно изучается отечественными авторами. Под влиянием АБ-препаратов и комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф) у пациенток с ХЭ и бесплодием Н.И. Тапильская и соавт. показали высокую частоту элиминации микроорганизмов (у 86 против 56% пациенток при лечении только АБ-препаратами) [22]. Ю.Э. Доброхотова и соавт. наблюдали разрешение ХЭ у 63% пациенток с увеличением частоты наступления беременности до 44,2% в течение 6 мес [10]. Эти данные совпадают с результатами других авторов (44,9%), и, кроме того, применение указанного препарата (в комплексе с прогестероном и АБ-препаратами) у пациенток с ХЭ снизило риск прерывания беременности в ранние сроки в 6 раз (3,5 против 21,2% у применявших только АБ-препараты, отношение рисков (ОР) = 0,16, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,08–0,33, $p < 0,001$) и преждевременных родов в 1,8 раза (9,3 против 16,7% соответственно, ОР = 0,56; 95% ДИ: 0,38–0,81, $p = 0,04$) [29].

Назначение иммуномодулирующей терапии основано на одной из теорий развития ХЭ, согласно которой увеличивается баланс миграции макрофагов и НК-клеток в пользу провоспалительных Т-хелперов (Th) 1, что оказывает негативное влияние

на инвазию клеток трофобласта. Соответственно активация противовоспалительных цитокинов Th2 в крови с помощью иммуномодулирующей терапии способствует росту популяции Т-регуляторных (Treg) клеток и благоприятно сказывается на зачатии и исходах беременности [45, 46].

Локальная терапия иммуноотропными цитокинами, по данным морфологов, обеспечивает более быстрый противовоспалительный эффект в эндометрии, что в комплексе с АБ-терапией за счет противомикробного, противовирусного и регенерирующего действия уменьшает продолжительность лечения. Это подтверждается молекулярно-генетическими и ИГХ методами [2, 47].

Показано также, что экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии и строме эндометрия под влиянием комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов увеличилась в 3 и 2,7 раза соответственно, кроме того, наблюдались улучшение показателей ангиогенеза и васкуляризации ткани эндометрия, восстановление экспрессии факторов врожденного иммунитета [48].

Цитокины — естественные мессенджеры, которые регулируют процесс формирования противобактериального и противовирусного иммунитета [45, 46]. Нарушение баланса выработки про- и противовоспалительных цитокинов приводит к недостаточности или, наоборот, избыточности механизмов активации иммунных клеток, и дополнительная доза экзогенных цитокинов вызывает усиление их функциональной активности, а при гиперактивности способствует ее нормализации.

Введение препаратов с иммуномодулирующим эффектом активно внедряется и за пределами России. Метаанализ, выполненный в 2022 году, показал предполагаемую эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении ХЭ у женщин с ПНБ [49]. Доказана большая, чем у других препаратов, терапевтическая эффективность локального использования мононуклеарных клеток периферической крови (повышалось количество беременностей и живорождений, ОШ = 2,35) и богатой тромбоцитами аутологичной плазмы (возрастала частота имплантации, ОШ = 2,81) [50]. Эффективность мононуклеарных клеток периферической крови, превосходящая таковую у других средств, показана и в другом сетевом метаанализе [51]. Отметим, что отечественный препарат Суперлимф, содержащий комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, является средством, получаемым из мононуклеарных клеток периферической крови (лейкоцитов крови свиней).

Таким образом, комплексное лечение ХЭ вирусно-бактериальной этиологии у женщин с репродуктивными потерями и бесплодием на прегравидарном этапе должно включать курс АБ-терапии в сочетании с иммуномодулирующим средством локального действия.

Немедикаментозные методы лечения

Уменьшения фиброза в строме, восстановления кровообращения и рецептивности эндометрия возможно достичь с помощью немедикаментозного лечения ХЭ методами физиотерапевтическо-

го и санаторно-курортного воздействия. В обзорной статье упоминаются ранее использовавшиеся методы для восстановления функции эндометрия, такие как электрофорез с цинком, магнием, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, переменное магнитное поле низкой частоты, СКЭНАР-терапия (самоконтролируемая энергонеуроадаптивная регуляция), гирудотерапия, однако сведения о частоте восстановления фертильности при их использовании не приводятся [52].

В настоящее время в отечественной литературе рассматриваются такие методы, как орошение полости матки кавитированными растворами, лечебные грязи (пелоидотерапия), электроимпульсная терапия, интерференционные токи, общая магнитотерапия. Обзор этих методов представлен в работе О.О. Борисевич и соавт., в которой показано, что физиотерапевтические методы способствуют улучшению гемодинамики органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорению процессов регенерации эндометрия и нормализации иммунного статуса [53].

В комплексном лечении ХЭ и для подготовки эндометрия на прегравидарном этапе применяется метод внутриматочного орошения кавитированными растворами (с помощью низкочастотной ультразвуковой кавитации — НЧУЗК; аппарат АК 100 «Фотек»). В нескольких исследованиях обосновано использование данного метода при лечении пациенток с ХЭ и/или бесплодием, неразвивающейся беременностью — описаны увеличение толщины эндометрия и восстановление его структуры, нормализация соотношения рецепторов эстрогенов и прогестерона, снижение уровня обсемененности условно-патогенными и патогенными микроорганизмами полости матки, нормализация цитокинового статуса [54, 55]. Беременность у пациенток, получавших лечение НЧУЗК, наступала существенно чаще, чем у участниц группы сравнения (45,3 против 28,1%), беременность завершилась родами у 89,7 против 44,4% женщин соответственно [55].

Пелоиды оказывают рефлекторное действие на эндокринные и сосудистые механизмы, что улучшает метаболические и функциональные процессы в тканях, способствуя саногенезу [56, 57]. Некоторые авторы изучали эффективность геля на основе лечебных грязей Мертвого моря (ЛГММ) во внекурортных условиях для лечения бесплодия и реабилитации после самопроизвольного аборта и при ПНБ. Под влиянием ЛГММ происходит ускорение кровотока в яичниковых артериях на стороне формирования желтого тела с улучшением его трофики [56–59].

ЛГММ при лечении ХЭ оказывали прямое нормализующее влияние на гормонообразование в яичниках, восстанавливали чувствительность рецепторного аппарата эндометрия к половым гормонам, повышали уровни эстрадиола и прогестерона в среднем в 2 раза, беременность после однократного курса лечения наступала в 5,3 раза чаще [57].

И.Н. Носкова и Н.В. Артымук в качестве средства прекоцепционной подготовки женщин с самопроизвольным выкидышем в ранние сроки

применяли ЛГММ во внекурортных условиях через месяц после прерывания беременности. Через 3 мес после лечения нормализация менструального цикла наблюдалась у 72,2 и 27,8% пациенток, получавших и не получавших процедуры соответственно ($p = 0,018$), беременность в течение 12 мес наступила у 85 против 50% соответственно ($p = 0,023$) (о частоте живорождений не сообщалось) [59].

Эффективность использования ЛГММ на прегравидарном этапе у женщин с ХЭ (в сочетании с трубным бесплодием или без него и/или недостаточностью лютеиновой фазы) оценена в исследовании Т.Е. Белокриницкой и соавт.: отмечалось улучшение состояния эндометрия у 57% пациенток в сравнении с 6% среди тех, кто получал физиотерапию (лекарственный фонофорез или ультразвуковую терапию). Беременность наступила спонтанно у 38,6 против 10,6% (ОШ = 5,3), при ЭКО — у 40 против 28,6% соответственно (ОШ = 1,7) [57].

В исследовании М.И. Омарпашаевой и соавт. проводилось лечение пациенток с ХЭ и бесплодием после неразвивающейся беременности. Сочетание НЧУЗК, пелоидо- и АБ-терапии привело к наступлению беременности у 63,3% женщин против 36,7% получавших только АБ-препараты, частота живорождений — 56,7 против 26,7% соответственно ($p = 0,001$) [54].

Разработанная О.А. Скоропоцкой и соавт. методика двухэтапного курса лечения ХЭ с применением пролонгированной амплипульс-терапии позволила добиться восстановления нормальной структуры эндометрия в 70% случаев (о частоте наступления беременности и живорождений не сообщалось) [60].

Данных об эффективности физиотерапии в программах ВРТ, недостаточно, однако импульсная терапия зарекомендовала себя как наиболее эффективный метод улучшения рецептивности эндометрия (варианты — электроимпульсная и интерференц-терапия). Применение электроимпульсной терапии у пациенток со сниженным репродуктивным потенциалом улучшило маточ-

ный кровоток, по данным эхографии, снизило концентрацию фактора роста эндотелия сосудов, что привело к увеличению частоты благоприятных репродуктивных исходов на 83% по сравнению с таковой в группе контроля [61].

В исследовании Е.Ю. Волковой и соавт. под влиянием реабилитации с помощью электроимпульсной терапии беременность наступила у 35,9% пациенток после ЭКО [62].

Таким образом, лечение ХЭ должно включать не только АБ-, но и иммуномодулирующую терапию для нормализации цитокинового профиля с применением немедикаментозных методов в реабилитационном периоде. Только патогенетически обоснованное лечение может оказать положительное влияние на фертильность пациенток с ХЭ. Методы воздействия для созревания эндометрия активно изучаются, но универсальное средство для решения этой задачи пока не найдено, лечение подбирается индивидуально, что и определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение

Морфологическое исследование состояния эндометрия, грамотная интерпретация данных ИГХ и стандартизация диагностики у пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции позволяют подобрать патогенетически обоснованную терапию, нацеленную на элиминацию возбудителей, восстановление локальной иммунной защиты женских половых путей и функции эндометрия. Сочетанное лечение с использованием антибиотиков и комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов позволяет добиться наступления беременности у 44,9% пациенток в течение 6 мес уже после первого этапа лечения. Частота наступления беременности после физиотерапевтического воздействия, как правило, в комплексе с другими методами в авторских вариантах на втором этапе различается — от 35 до 85% в течение 12 мес наблюдения.

Литература

1. Yasuo T., Kitaya K. Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. DOI: 10.3390/diagnostics12112711
2. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит. Затянувшаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142–52. Tolibova G.Kh., Tral T.G. Chronic endometritis: a protracted discussion. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142–52. (in Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152
3. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura 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
4. Rimmer M.P., Fishwick K., Henderson I., Chinn D. et al. 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. *Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(2):689–97. DOI: 10.1111/jog.14585
5. Huang C.C., Huang C.C., Lin S.Y., Chang C.Y. et al. Association of pelvic inflammatory disease (PID) with ectopic pregnancy and preterm labor in Taiwan: a nationwide population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0219351. DOI: 10.1371/journal.pone.0219351
6. Qiao X., Wu L., Liu D., Pei T. et al. Existence of chronic endometritis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023;160(2):628–34. DOI: 10.1002/ijgo.14326
7. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F. et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020;13(4):250–6. DOI: 10.22074/IJFS.2020.5779

8. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):82–91. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile of patients with chronic endometritis and reproductive disorders. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(6):82–91. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91
9. Shen M., O'Donnell E., Leon G., Kisovar A. et al. The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: a systematic review. *Hum. Reprod. Open*. 2021;2022(1):hoab043. DOI: 10.1093/hropen/hoab043
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. *Гинекология*. 2019;21(5):49–52. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S., Borovkov I.M. Chronic endometritis: the state of the problem examination. *Gynecology*. 2019;21(5):49–52. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735
11. Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A., Santarsiero C.M. et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020;37(12):2897–11. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8
12. Liu J., Liu Z.A., Liu Y., Cheng L. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:980511. DOI: 10.3389/fmed.2022.980511
13. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит — новое время, новые подходы к лечению. *Практическая медицина*. 2019;17(4):15–19. Maltseva L.I., Sharipova R.I. Chronic endometritis — new time, new approaches to treatment. *Practical Medicine*. 2019;17(4):15–19. (in Russian). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-15-19
14. Дикке Г.Б. Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита. *Медицинский совет*. 2023;5:82–9. Dikke G.B. Discussion issues in the treatment of chronic endometritis. *Medical Council*. 2023;5:82–9. (in Russian). DOI: 10.21518/MS2023-086
15. Herlihy N., Titus S., Scott C., Klimczak A. et al. Endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis does not predict failed implantation. *Fertil. Steril.* 2020;114(3 suppl.):e209–10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.593
16. Klimaszuk K., Svarre Nielsen H., Wender-Ozegowska E., Kedzia M. Chronic endometritis — is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekol. Pol.* 2023;94(2):152–7. DOI: 10.5603/GP.a2022.0147
17. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015;15(1):16–26. DOI: 10.4110/in.2015.15.1.16
18. Cicinelli E., Haimovich S., De Ziegler D., Raz N. et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022;39(1):219–26. DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1
19. Gkrozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020;46(9):1639–50. DOI: 10.1111/jog.14360
20. Исмаилова Ф.К., Петров Ю.А. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;5:68–72. Ismailova F.K., Petrov Yu.A. Current views on the etiology of chronic endometritis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2020;5:68–72. (in Russian)
21. Luncan M., Huniadi A., Bimbo-Szuhai E., Botea M. et al. The effectiveness of intrauterine antibiotic infusion versus oral antibiotic therapy in the treatment of chronic endometritis in patients during IVF (in vitro fertilization) procedures. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):529. DOI: 10.1186/s12905-022-02128-8
22. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;2:91–100. Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A. et al. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;2:91–100. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.2.91-100
23. Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Гзгзыан А.М. и др. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):5–15. Tsyurdeeva N.D., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., Gzgzyan A.M. et al. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):5–15. (in Russian). DOI: 10.17816/jowd6725-15
24. Lozano F.M., Lledó B., Morales R., Cascales A. et al. Characterization of the endometrial microbiome in patients with recurrent implantation failure. *Microorganisms*. 2023;11(3):741. DOI: 10.3390/microorganisms11030741
25. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human herpesviruses 6A and 6B in reproductive diseases. *Front. Immunol.* 2021;12:648945. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648945
26. Yuan S., Qiu Y., Xu Y., Wang H. Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*. 2020;40(2):229–37. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.019
27. Tramontano L., Sciorio R., Bellaminutti S., Esteves S.C. et al. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biol.* 2023;23(2):100753. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100753
28. Shi T.L., Huang L.J., Xiong Y.Q., Zhong Y.Y. et al. The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J. Clin. Virol.* 2018;104:48–55. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.04.016
29. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология*. 2023;4:132–44. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Ostromensky V.V., Kukarskaya I.I. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups “TULIP”. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;4:132–44. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2023.74
30. Куст А.В., Козелкова Е.В., Садыгова А.В., Борзова Н.Ю. и др. Инфекционный статус у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;22(2-1):362–4. Kust A.V., Kozelkova E.V., Sadygova A.V., Borzova N.Yu. et al. Infectious status in women with threatened pregnancy loss and habitual

- miscarriage in anamnesis. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(2-1):362-4. (in Russian). DOI: 10.31857/S102872210006628-5
31. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Таланова И.Е. и др. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской государственной медицинской академии*. 2021;26(2):30-6. Grigushkina E.V., Malysheva A.I., Sotnikova N.Yu., Talanova I.E. et al. Pathogenetic aspects of habitual incomplete pregnancy. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(2):30-6. (in Russian)
 32. Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nemchenko U.M., Kolesnikova L.I. Endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(4):526-31. DOI: 10.21103/Article11(4)_OA20
 33. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega MG. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75(6):672-7. DOI: 10.1111/aji.12508
 34. Li Y., Yu S., Huang C., Lian R. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil. Steril.* 2020;113(1):187-96.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
 35. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. 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 Womens Health*. 2016;16(1):60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3
 36. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N. et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum. Reprod. J.* 2014;29(1):65-75. DOI: 10.1093/humrep/det414
 37. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(1):75-8. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1
 38. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B., Canas M.D.C.T. et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2019;111(3):527-34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016
 39. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016;43(4):185-92. DOI: 10.5653/ceerm.2016.43.4.185
 40. Kato H., Yamagishi Y., Hagihara M., Hirai J. et al. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. *J. Infect. Chemother.* 2022;28(5):610-15. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.01.001
 41. Pantos K., Simopoulou M., Maziotis E., Rapani A. et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15581. DOI: 10.1038/s41598-021-95072-w
 42. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H. et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):344-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
 43. Huang W., Liu B., He Y., Xie Y. et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2020;140:103146. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103146
 44. Singh N., Sethi A. Endometritis — diagnosis, treatment and its impact on fertility — a scoping review. *JBRA Assist. Reprod.* 2022;26(3):538-46. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015
 45. Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum. Immunol.* 2018;79(9):693-701. DOI: 10.1016/j.humimm.2018.07.003
 46. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Ильязов Т.К. и др. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокино-терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;12:154-60. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S., Ilyazov T.K. et al. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;12:154-60. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2019.12.154-160
 47. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокино-терапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:119-26. Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology*. 2021;2:119-26. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.2.119-126
 48. Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil. Steril.* 2022;117(6):1144-59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.015
 49. Liu M., Yuan Y., Qiao Y., Tang Y. et al. The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):18434. DOI: 10.1038/s41598-022-21014-9
 50. Wang C., Guan D., Li R., Bing Z. et al. Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2021;148:103429. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103429
 51. Шелемех К.Е., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П. и др. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(10):58-61. Shelemekh K.E., Petrov Yu.A., Arndt I.G., Evdokimova E.P. et al. Modern aspects of the treatment of chronic endometritis. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2020;22(10):58-61. (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-58-61
 52. Борисевич О.О., Фесюн А.Д., Котенко Н.В. Применение физических факторов в лечении хронического эндометрита: научный обзор. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(1):110-16. Borisevich O.O., Fesyun A.D., Kotenko N.V. Application of physical factors in the chronic endometritis treatment: a review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023;22(1):110-16. (in Russian). DOI: 10.38025/2078-1962-2023-22-1-110-116
 53. Омарпашаева М.И., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:109-16. Omarpashaeva M.I., Dikke G.B., Abusueva Z.A., Khashaeva T.Kh-M. Endometrial receptivity restoration in women after a missed miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:109-16. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2019.1.109-116
 54. Богданова А.М., Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2017;2:90-6. Bogdanova A.M., Glukhov E.Yu., Dikke G.B. Use of low-frequency ultrasound in the combination treatment of the hypoplastic type of chronic endometritis. *Obstetrics*

- and Gynecology. 2017;2:90–6. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2017.2.90-6
55. Ремнёва О.В., Бельницкая О.А., Чернова А.Е., Яворская С.Д. Хронический эндометрит и infertility: коррекция природными физическими факторами Алтая. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):16–20. Remneva O.V., Belnitskaya O.A., Chernova A.E., Yavorskaya S.D. Chronic endometritis and infertility: correction by natural physical factors Altai. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;3(90):16–20. (in Russian)
 56. Дикке Г.Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей Мертвого моря во внекурортных условиях. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:31–8. Dikke G.B. Enhancing the efficiency of treatment in women with reproductive dysfunction in the use of Dead Sea medicinal muds under extra-resort conditions. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;12:31–8. (in Russian)
 57. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Глотова Е.Ю., Герасимович Н.Б. и др. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2014;7:68–73. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Glotova E.Yu., Gerasimovich N.B. et al. Efficiency of intravaginal Dead Sea peloid therapy for female infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;7:68–73. (in Russian)
 58. Носкова И.Н., Артымук Н.В. Эффективность прекоцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012;S1:113–8. Noskova I.N., Artyumuk N.V. Efficacy of preconception intravaginal peloid therapy in women with spontaneous abortion. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012;S1:113–8. (in Russian)
 59. Скоропоцкая О.А., Яворская С.Д., Фадеева Н.И. Оценка влияния на ультразвуковые и ряд иммуногистохимических параметров комбинированного двухэтапного лечения хронического эндометрита у infertильных пациенток с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульстерапии. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;3:23–6. Skoropaskaya O.A., Yavorskaya S.D., Fadeeva N.I. Impact of assessment to an ultrasonic and some of immune-histochemical parameters of a combined two-stage treatment of chronic endometritis of infertile patients with the prolonged course of amplipulsetherapy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;3:23–6. (in Russian)
 60. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Шишканова О.Л., Серов В.Н. Хронический эндометрит: ангиогенные факторы роста в цервикальной слизи у больных с нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии. *Проблемы репродукции*. 2014;3:10–15. Burlev V.A., Ilyasova N.A., Shishkanova O.L., Serov V.N. Chronic endometritis: angiogenic growth factors in cervical mucus in patients with reproductive after dysfunction pulse electrotherapy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;3:10–15 (in Russian)
 61. Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н., Корнеева И.Е. и др. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и тонким эндометрием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(3):50–4. Volkova E.Yu., Silant'eva E.S., Serov V.N., Korneeva I.E. et al. Impact of physiotherapy on uterine hemodynamics in women with reproductive dysfunction and thin endometrium. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(3):50–4. (in Russian) ■



Статья на
journalgynecology.ru



URL:

<https://journalgynecology.ru/statyi/problemy-dagnostiki-i-lecheniya-hronicheskogo-endometrita-u-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta/>