DOI 10.11603/24116-4944.2025.2.15791
УДК 618.14-002.2:618.177-089.888.11-039.34:616-089.168

©А. В. Бойчук[1], Н. В. Коцабин[2], О. М. Якимчук[1], Ю. Б. Якимчук[1]
[1]Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
[2]Медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія» (Івано-Франківськ)

ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ, CD 138 ТА ПОВТОРНІ НЕВДАЧІ ІМПЛАНТАЦІЇ

Мета дослідження – оцінити кореляцію між візуальними ознаками хронічного ендометриту (ХЕ) при офісній гістероскопії та CD 138 у діагностиці ХЕ.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження з 2021 до 2023 р. у Медичному центрі репродуктивного здоров'я «Дамія», Івано-Франківськ, Україна. Офісну гістероскопію виконували як рутинну процедуру на етапі підготовки ендометрія до кріоперенесення ембріона. Проводили фото- та відеофіксацію гістероскопії. Зразки ендометрія зберігали 24 год у нейтральному буферному формаліні, а потім заливали в парафін відповідно до стандартних процедур. Статистичний аналіз проводили з використанням SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версія 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік пацієнток був (32,5±1,2) року, 94 (47 %) хворих із первинним та 106 (53 %) із вторинним непліддям. За даними гістероскопії, гістологічного та імуногістохімічного аналізу, у 90 пацієнток було діагностовано ХЕ. У 50 пацієнток діагностовано ХЕ з використанням візуальних критеріїв. Цих пацієнток було розподілено на дві групи залежно від тяжкості візуальних ознак: група I (25 пацієнток) із вираженими ознаками та група II (25 пацієнток) із мінімальними або відсутніми ознаками. До групи I ми включили пацієнток із трьома або більше візуальними ознаками ХЕ (вогнищеві або дифузні мікрополіпи із судинною віссю, стромальний набряк, гіперемія з великою кількістю білих плям та кровоносних судин на поверхні – «strawberry sign», а також вогнищева та дифузна гіперемія ендометрія). До групи II ми включили пацієнток лише з такими критеріями, як локальні ізольовані мікрополіпи або ізольована вогнищева гіперемія. У групі жінок із вираженими візуальними ознаками хронічного ендометриту CD 138 був позитивний у 92 % пацієнток, тоді як у II групі при слабких візуальних ознаках хронічного ендометриту CD 138 був негативний у 60 % хворих. Порівняння показників CD 138 між групами пацієнток із вираженими та майже відсутніми ознаками ХЕ демонструє чітку статистично значущу кореляцію ($p<0,05$) між тяжкістю візуальних ознак хронічного ендометриту та показником CD 138. Інтеграція гістероскопічних знахідок з гістопатологічним та імуногістохімічним аналізом (наприклад, фарбування CD 138) може підвищити діагностичну точність і клінічні результати. Наші результати демонструють статистично значущу кореляцію між тяжкістю гістероскопічних візуальних ознак і CD 138, що свідчить про те, що офісна гістероскопія може слугувати надійним попереднім діагностичним інструментом для ХЕ.

Висновки. Офісна гістероскопія є цінним інструментом для діагностики ХЕ, пропонуючи мінімально інвазивний і економічно ефективний метод оцінки порожнини матки. Наше дослідження демонструє значущу кореляцію ($p<0,05$) між тяжкістю візуальних ознак, спостережених під час гістероскопії, та CD 138, що підсилює діагностичну цінність гістероскопічних критеріїв для ХЕ. На основі наших результатів наявність трьох із п'яти цих візуальних ознак є достатньою для встановлення гістероскопічного діагнозу ХЕ.

Ключові слова: офісна гістероскопія; CD 138; хронічний ендометрит; малі гінекологічні операції.

A. V. Boychuk[1], N. V. Kotsabyn[2], O. M. Yakymchuk[1], Yu. B. Yakymchuk[1]
[1]*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*
[2]*Medical Center for Reproductive Health "Damiya"*

CHRONIC ENDOMETRITIS, CD 138 AND REPEATED IMPLANTATION FAILURES

The aim of the study – to evaluate the correlation between visual signs of chronic endometritis (CE) during office hysteroscopy and CD 138 in the diagnosis of CE.

Materials and Methods. A prospective study was conducted from 2021 to 2023 at the "Damiya" Reproductive Health Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine. Office hysteroscopy was performed as a routine procedure at the stage of endometrial preparation for embryo cryotransfer. Photo- and video-recording of hysteroscopy was performed. Endometrial samples were stored for 24 hours in neutral buffered formalin and then embedded in paraffin according to standard procedures. Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Results and Discussion. The mean age of the patients was 32.5±1.2 years, 94 (47 %) patients with primary and 106 (53 %) with secondary infertility. According to hysteroscopy, histological and immunohistochemical analysis, 90 patients were diagnosed with HE. 50 patients were diagnosed with HE using visual criteria. These patients were divided into two groups depending on the severity of visual signs: Group I (25 patients) with pronounced signs and Group II (25 patients) with minimal or no signs. In Group I, we included patients with three or more visual signs of HE (focal or diffuse micropolyps with a vascular axis, stromal edema, hyperemia with a large number of white spots and blood vessels on the surface – «strawberry sign», as well as focal and diffuse hyperemia of the endometrium). In group II, we included patients only with criteria such as local isolated micropolyps or isolated focal hyperemia. In the group of women with pronounced visual signs of chronic endometritis, CD 138 was positive in 92 % of patients, while in the group II with weak visual signs of chronic endometritis, CD 138 was negative in 60 % of patients. Comparison of CD 138 indices between the groups of patients with pronounced and almost absent signs of CE demonstrates a clear statistically

significant correlation (p<0.05) between the severity of visual signs of chronic endometritis and the CD 138 index. Integration of hysteroscopic findings with histopathological and immunohistochemical analysis (e.g., CD 138 staining) may improve diagnostic accuracy and clinical outcomes. Our results demonstrate a statistically significant correlation between the severity of hysteroscopic visual signs and CD 138, suggesting that office hysteroscopy may serve as a reliable preliminary diagnostic tool for HE.

Conclusions. Office hysteroscopy is a valuable tool for the diagnosis of HE, offering a minimally invasive and cost-effective method of evaluating the uterine cavity. Our study demonstrates a significant correlation (p<0.05) between the severity of visual signs observed during hysteroscopy and CD 138, reinforcing the diagnostic value of hysteroscopic criteria for HE. Based on our results, the presence of three out of five of these visual features is sufficient to establish a hysteroscopic diagnosis of HE.

Key words: office hysteroscopy; CD 138; chronic endometritis; minor gynecological surgery.

ВСТУП. Згідно з глобальними дослідженнями, ХЕ є результатом бактеріально-вірусного забруднення ендометрія та порушення місцевого імунітету, а також специфічних та неспецифічних захисних механізмів жіночого організму проти патогенів [1, 2]. Останні десятиліття відзначаються не лише зміною основних агентів генітальних інфекцій (коли вірусні інфекції та умовно-патогенні мікроорганізми виходять на передній план), але й змінами клінічної картини запальних процесів, які тепер часто мають переважно латентний перебіг без явних клінічних симптомів [3–6]. Цей стан може бути спричинений різними мікроорганізмами, переважно грамнегативними та внутрішньоклітинними бактеріями, зокрема Enterococcus faecalis, Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Escherichia coli та Streptococcus spp. [7–10]. Лікування безпліддя у пацієнтів з ознаками ХЕ часто пов'язано з морфофункціональними порушеннями ендометрія, що потребує розробки мінімально інвазивних методів діагностики та індивідуалізованих підходів до підготовки ендометрія до вагітності перед переносом ембріона [11–13].

ХЕ є стійким запальним захворюванням слизової оболонки ендометрія, що характеризується наявністю плазматичних клітин у стромі ендометрія [14]. ХЕ може бути причиною безпліддя, повторних невдач імплантації та спонтанних викиднів. Водночас описані випадки, коли вагітність наставала та прогресувала у жінок із діагностованим ХЕ [15, 16].

Гістероскопія з вагіноскопічним доступом є важливим діагностичним інструментом при безплідді. Вона дозволяє оглядати порожнину матки, оцінювати ендометрій, визначати прохідність маткових труб, виконувати прицільну біопсію ендометрія та широкий спектр лікувальних процедур, зокрема поліпектомію, резекцію внутрішньоматкових синехій, міомектомію тощо. Візуальні діагностичні критерії включають: вогнищеві або дифузні мікрополіпи із судинною віссю, стромальний набряк, гіперемію з великою кількістю білих плям та кровоносних судин на поверхні, а також вогнищеву та дифузну гіперемію ендометрія. Використання імуногістохімічного фарбування CD 138 багато фахівців вважають найнадійнішим та найточнішим інструментом діагностики ХЕ [17]. Крім того, для діагностики ХЕ необхідні морфологічні зміни в ендометрії, зокрема набряк у поверхневих шарах, що відповідає мікрополіпозу при гістероскопії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити кореляцію між візуальними ознаками хронічного ендометриту (ХЕ) при офісній гістероскопії та CD 138 у діагностиці ХЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено проспективне дослідження з 2021 до 2023 р. у Медичному центрі репродуктивного здоров'я «Дамія», Івано-Франківськ, Україна. Офісну гістероскопію виконували як рутинну процедуру на етапі підготовки ендометрія до кріоперенесення ембріона. Гістероскопію виконували з використанням вагіноскопічного підходу з гістероскопом Bettocchi 5 мм. Процедуру виконували в амбулаторних умовах. Під час офісної гістероскопії всі пацієнтки проходили огляд порожнини матки та біопсію ендометрія щипцями. Біопсії ендометрія виконували виключно у проліферативній фазі менструального циклу. Проводили фото- та відеофіксацію гістероскопії. Зразки ендометрія зберігали 24 год у нейтральному буферному формаліні, а потім заливали в парафін відповідно до стандартних процедур.

Усі пацієнти, включені в дослідження, були повністю поінформовані про цілі дослідження, процедури та потенційні ризики. Письмову інформовану згоду було отримано від кожної учасниці перед включенням у дослідження. Дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, витяг із протоколу № 80, засідання від 10 січня 2021 р.

Критерії включення:

– пацієнтки жіночої статі із середнім віком (32,5±1,2) року;

– діагноз безпліддя: 24 пацієнтки (46,1 %) із первинним безпліддям та 28 пацієнток (53,9 %) із вторинним безпліддям;

– гормональний профіль: рівні антимюллерового гормону (АМГ) від 0,8 до 6,5 нг/мл, при цьому рівні тиреотропного гормону (ТТГ) та пролактину в межах норми.

Критерії виключення:

– пацієнтки з нерегулярним менструальним циклом або ті, у кого проліферативну фазу неможливо було точно визначити;

– наявність нелікованих або неконтрольованих ендокринних порушень, зокрема дисфункції щитоподібної залози або гіперпролактинемії;

– жінки з анамнезом оперативних втручань на матці чи ендометрії (наприклад, абляція ендометрія, значна міомектомія), які можуть перешкоджати оцінці при гістероскопії або біопсії;

– відоме або підозрюване злоякісне утворення матки або значна патологія ендометрія, не пов'язана з ХЕ, зокрема гіперплазія ендометрія;

– активне запальне захворювання органів малого таза або інші гострі інфекції статевих шляхів;

– пацієнтки з тяжкими супутніми захворюваннями, що є протипоказанням для офісної гістероскопії;

– застосування гормональної терапії, антибіотиків або інших препаратів протягом трьох місяців перед процедурою, які можуть вплинути на морфологію ендометрія.

Статистичний аналіз проводили з використанням SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версія 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Нормальність розподілу даних оцінювали за тестом Колмогорова – Смирнова. Неперервні змінні були представлені як середнє±стандартне відхилення (SD) або медіана (міжквартильний діапазон, IQR) залежно від розподілу даних. Категоріальні змінні були представлені як абсолютні числа та відсотки.

Для порівняння груп використовували t-тест для незалежних вибірок для даних із нормальним розподілом, тоді як для ненормально розподілених даних застосовували критерій Манна – Уїтні. Для категоріальних змінних використовували χ^2 тест або точний тест Фішера. Тест кореляції Пірсона застосовували для оцінки зв'язку між тяжкістю візуальних ознак ХЕ та індексом плазматичних клітин. p-значення <0,05 вважали статистично значущим. Всі статистичні тести були двобічними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік пацієнток був (32,5±1,2) року, 94 (47 %) хворих із первинним та 106 (53 %) із вторинним непліддям.

За даними гістероскопії, гістологічного та імуногістохімічного аналізу, в 90 пацієнток було діагностовано ХЕ. У 50 пацієнток діагностовано ХЕ з використанням візуальних критеріїв. Цих пацієнток було розподілено на дві групи залежно від тяжкості візуальних ознак: група I (25 пацієнток) із вираженими ознаками та група II (25 пацієнток) із мінімальними або відсутніми ознаками. До групи I ми включили пацієнток із трьома або більше візуальними ознаками ХЕ (вогнищеві або дифузні мікрополіпи із судинною віссю, стромальний набряк, гіперемія з великою кількістю білих плям та кровоносних судин на поверхні – «strawberry sign», а також вогнищева та дифузна гіперемія ендометрія). До групи II ми включили пацієнток лише з такими критеріями, як локальні ізольовані мікрополіпи або ізольована вогнищева гіперемія.

Як видно з таблиці 1, у групі жінок із вираженими візуальними ознаками хронічного ендометриту CD 138 був позитивний у 92 % хворих, тоді як у II групі при слабких візуальних ознаках хронічного ендометриту CD 138 був негативний у 60 % хворих.

Порівняння показників CD 138 між групами пацієнток із вираженими та майже відсутніми ознаками ХЕ демонструє чітку статистично значущу кореляцію (p<0,05) між тяжкістю візуальних ознак хронічного ендометриту та показником CD 138.

Обговорення. Інтеграція гістероскопічних знахідок із гістопатологічним та імуногістохімічним аналізом (наприклад, фарбування CD 138) може підвищити діагностичну точність і клінічні результати.

Роль ХЕ залишається незрозумілою. Однак вважають, що ХЕ є значним фактором, який сприяє репродуктивним втратам, включно з безпліддям, повторними невдачами імплантації та ранньою втратою вагітності. Хоча для діагностики ХЕ доступні кілька методів, жоден з методів не став універсально прийнятим стандартом.

Офісна гістероскопія є економічно ефективним, мінімально інвазивним інструментом, який дозволяє проводити візуалізацію порожнини матки в режимі реального часу та прицільну біопсію, що робить її цінним діагностичним методом для ХЕ. Однак наявні дані, що підтверджують її надійність і відтворюваність у діагностиці ХЕ, досить обмежені. Результати нашого дослідження підсилюють діагностичну цінність гістероскопічних візуальних ознак, зокрема вогнищевих або дифузних мікрополіпів, стромального набряку, гіперемії та симптому білих і червоних плям для діагностики ХЕ.

Наші результати демонструють статистично значущу кореляцію між тяжкістю гістероскопічних візуальних ознак і CD 138, що свідчить про те, що офісна гістероскопія може слугувати надійним попереднім діагностичним інструментом для ХЕ.

Крім того, CD 138 є об'єктивним показником, який доповнює гістероскопічні знахідки. Попри свої переваги, офісна гістероскопія має обмеження, включно із залежністю від досвіду оператора та варіабельністю у трактуванні візуальних ознак. Наше дослідження також підкреслює гетерогенність проявів ХЕ.

Таблиця 1. **Візуальні ознаки ХЕ та показники CD 138 в першій та другій групах**

Показники	I група (n=25)	II група (n=25)	P
CD 138 (+)	23 (92,0 %)	10 (40,0 %)	<0,05
CD 138 (-)	2 (8,0 %)	15 (60,0 %)	<0,05
Вогнищеві мікрополіпи	10 (40,0 %)	10 (40,0 %)	>0,05
Дифузні мікрополіпи з судинною віссю	15 (60,0 %)	–	<0,05
Стромальний набряк	23 (92,0 %)	–	<0,05
Гіперемія з великою кількістю білих плям	25 (100 %)	–	<0,05
Локальні ізольовані мікрополіпи	–	20	<0,05
Ізольована вогнищева гіперемія	–	25	<0,05
P	Достовірність між показниками першої та другої груп		

Майбутні дослідження мають бути спрямовані на встановлення стандартизованих діагностичних порогів для ХЕ, дослідження ролі гістероскопії у визначенні лікувальної тактики й оцінку її впливу на репродуктивні результати. Потрібні більші, багатоцентрові дослідження для подальшого з'ясування патофізіологічних механізмів ХЕ.

ВИСНОВКИ. 1. Офісна гістероскопія є цінним інструментом для діагностики ХЕ, пропонуючи мінімально інвазивний та економічно ефективний метод оцінки порожнини матки. Наше дослідження демонструє значущу кореляцію ($p<0,05$) між тяжкістю візуальних ознак, спостережених під час гістероскопії, та CD 138, що підсилює діагностичну цінність гістероскопічних критеріїв для ХЕ.

2. На основі наших результатів наявність трьох із п'яти цих візуальних ознак є достатньою для встановлення гістероскопічного діагнозу ХЕ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на стандартизацію діагностичних критеріїв, дослідження інтеграції гістероскопії з іншими методами діагностики та оцінку впливу лікування ХЕ на репродуктивні результати.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Bayer-Garner I. B., Nickell J. A., Korourian S. Routine Syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of CE. *Arch Pathol LabMed.* 2004. Vol. 128. P. 1000–1003.

2. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with CE / E. Cicinelli et al. *Gynecol Obstet Invest.* 2009. Vol. 68. P. 108–115.

3. CE in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli et al. *Am J Reprod Immunol.* 2018. Vol. 79. e12838.

4. Unified diagnostic criteria for CE at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study / E. Cicinelli et al. *Fertil Steril.* 2019. Vol. 112. P.1.

5. Histological diagnostic criterion for CE based on the clinical outcome / K. Hirata et al. *BMC Womens Health*. 2021. Vol. 21. P. 94.

6. Variation of diagnostic criteria in women with CE and its effect on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis / W. Huang et al. *Reprod Immunol.* 2020. Vol. 140. 103146.

7. CE is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny et al. *Fertil Steril.* 2010. Vol. 93. P. 437–441.

8. Kamiyama S., Teruya Y., Nohara M., Kanazawa K. Impact of detection of bacterial endotoxin in menstrual effluent on the pregnancy rate in in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004. Vol. 82. P. 788–792.

9. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya et al. *Fertil Steril.* 2018. Vol. 110. P. 344–350.

10. McQueen D. B., Bernardi L. A., Stephenson M. D. CE in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101. P. 1026–1030.

11. Park H. J., Kim Y. S., Yoon T. K., Lee W. S. CE and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016. Vol. 43. P. 185–192.

12. Prevalence and confounders of CE in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure / D. Song et al. *Reprod Biomed Online*. 2018. Vol. 36. P. 78–83.

13. Hysteroscopic features suggestive of CE: a systematic review / O. Tsonis et al. *Reprod Biomed Online.* 2023. Vol. 52. P. 124–131.

14. Vitagliano A., Noventa M., Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: is CE the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol.* 2017. Vol. 77. e12631.

15. Vitagliano A., Saccardi C., Litta P. S., Noventa M. CE: really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol.* 2017. Vol. 78. e12741.

16. Effects of CE therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano et al. *Fertil Steril*. 2018. Vol. 110. P.103–12.

17. Low-dose aspirin use does not improve *in vitro* fertilization outcomes in poor responders / J. L. Frattarelli et al. *Fertil Steril.* 2008. Vol. 89 (5). P. 1113–1117.

REFERENCES

1. Bayer-Garner, I. B., Nickell, J. A., & Korourian, S. (2004). Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 128*(9), 1000–1003. https://doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIHAI

2. Cicinelli, E., De Ziegler, D., Nicoletti, R., Tinelli, R., Saliani, N., Resta, L., ... & Rizzi, D. (2009). Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of the endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecologic and Obstetric Investigation, 68*(2), 108–115. https://doi.org/10.1159/000223768

3. Cicinelli, E., Matteo, M., Trojano, G., Mitola, P. C., Tinelli, R., Vitagliano, A., ... & Resta, L. (2018). Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology, 79*(1), e12838. https://doi.org/10.1111/aji.12838

4. Cicinelli, E., Vitagliano, A., Kumar, A., Lasmar, R. B.,

Bettocchi, S., Haimovich, S., ... & Tinelli, R. (2019). Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: Proposal and reliability evaluation through an international randomized controlled observer study. *Fertility and Sterility, 112*(1), 162–173. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.026

5. Hirata, K., Kimura, F., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hanada, T., ... & Murakami, T. (2021). Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Women's Health, 21*, 94. https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y

6. Huang, W., Liu, B., He, Y., Xie, Y., Liang, T., Bi, Y., ... & Zhang, Y. (2020). Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology, 84*(2), e13250. https://doi.org/10.1111/aji.13250

7. Johnston-MacAnanny, E. B., Hartnett, J., Engmann, L. L., Nulsen, J. C., Sanders, M. M., & Benadiva, C. A. (2010). Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility, 93*(2), 437–441. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131

8. Kamiyama, S., Teruya, Y., Nohara, M., & Kanazawa, K. (2004). Impact of detection of bacterial endotoxin in menstrual effluent on the pregnancy rate in in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility, 82*(3), 788–792. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.041

9. Kitaya, K., Takeuchi, T., Mizuta, S., Matsubayashi, H., & Ishikawa, T. (2018). Endometritis: New time, new concepts. *Fertility and Sterility, 110*(3), 344–350. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012

10. McQueen, D. B., Bernardi, L. A., & Stephenson, M. D. (2014). Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertility and Sterility, 101*(4), 1026–1030. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.031

11. Park, H. J., Kim, Y. S., Yoon, T. K., & Lee, W. S. (2016). Chronic endometritis and infertility. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine, 43*(4), 185–192. https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185

12. Song, D., Feng, X., Zhang, Q., Xia, E., Xiao, Y., Xie, W., ... & Huang, X. (2018). Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal uterine bleeding or reproductive failure. *Reproductive BioMedicine Online, 36*(1), 78–83. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008

13. Tsonis, O., Gkrozou, F., Dimitriou, E., Barmpala, Z., Tsonis, K., Vatopoulou, A., ... & Paschopoulos, M. (2023). Hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis: A systematic review. *Reproductive BioMedicine Online, 46*(1), 124–131. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.10.008

14. Vitagliano, A., Noventa, M., Gizzo, S., et al. (2017). Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *American Journal of Reproductive Immunology, 77*(1), e12631. https://doi.org/10.1111/aji.12631

15. Vitagliano, A., Saccardi, C., Litta, P. S., & Noventa, M. (2017). Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *American Journal of Reproductive Immunology, 78*(4), e12741. https://doi.org/10.1111/aji.12741

16. Vitagliano, A., Saccardi, C., Noventa, M., Di Spiezio Sardo, A., Saccone, G., Cicinelli, E., ... & Litta, P. S. (2018). 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, 110*(1), 103–112.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017

17. Frattarelli, J. L., McWilliams, G. D., Hill, M. J., Miller, K. A., & Scott, R. T., Jr. (2008). Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertility and Sterility, 89*(5), 1113–1117. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.055

Отримано 20.08.2025
Прийнято до друку 17.09.2025
Електронна адреса для листування: boychuk_alla@tdmu.edu.ua