

DOI 10.11603/24116-4944.2025.2.15798

УДК 618.145-002-036.12-06:618.17-089.888.11(048.8)

©С. В. Хміль^{1,2}, С. С. Кротік^{1,2}, А. С. Хміль Досвальд^{1,2}¹Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля»

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ ТА ЇХНІЙ ВПЛИВ НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета роботи – узагальнити сучасні дані літератури щодо патогенезу, діагностичних методів та лікування хронічного ендометриту, а також проаналізувати його вплив на фертильність жінки.

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій із наукометричних баз PubMed, Google Scholar, ResearchGate, а також сучасних літературних джерел за останні п'ять років, що стосуються хронічного ендометриту та його впливу на репродуктивну функцію жінок.

Результати дослідження та їх обговорення. У статті представлено узагальнені сучасні дані щодо хронічного ендометриту як важливого клінічного стану, що має суттєве медико-соціальне значення через зростання поширеності та доведений вплив на репродуктивне здоров'я жінок. Хронічний ендометрит характеризується запаленням ендометрія, що змінює його структуру, знижує рецептивність та перешкоджає успішній імплантації як у природних циклах, так і в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Метою оглядової роботи є систематизація даних літератури щодо патогенезу, діагностичних можливостей та лікувальних стратегій при хронічному ендометриті, а також оцінка його впливу на фертильність. Проведено аналіз публікацій за останні п'ять років, що висвітлюють роль мікробіому, локальної імунної відповіді, морфологічних змін ендометрія та ефективність сучасних схем терапії.

Висновки. Хронічний ендометрит є важливим фактором порушення репродуктивної функції, що асоціюється зі зниженням рецептивності ендометрія, імплантаційного потенціалу та результатів природного й допоміжного запліднення. Ранні, чутливі й комплексні методи діагностики значно підвищують ймовірність своєчасного виявлення захворювання. Адекватне та персоналізоване лікування, спрямоване на відновлення мікробіому, усунення запалення та покращення функціональної здатності ендометрія, демонструє суттєве підвищення шансів настання вагітності.

Ключові слова: хронічний ендометрит; ендометрій; репродуктивна функція; безпліддя; діагностика; гістероскопія; допоміжні репродуктивні технології; імплантація ембріона; мікробіом.

S. V. Khmil^{1,2}, S. S. Krotik^{1,2}, A. S. Khmil Doswald^{1,2}¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²Medical center "The Clinic of Professor Stefan Khmil"

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS AND THEIR IMPACT ON FEMALE FERTILITY (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study – to summarize current evidence regarding the pathogenesis, diagnostic tools, and therapeutic options for chronic endometritis (CE), as well as to evaluate its impact on female fertility.

Materials and Methods. A systematic review and comparative analysis of scientific publications indexed in PubMed, Google Scholar, and ResearchGate, as well as contemporary literature from the last five years, were conducted. The selection criteria included original research, review articles, and meta-analyses addressing chronic endometritis and its influence on women's reproductive function.

Results and Discussion. This review presents an integrated analysis of up-to-date research on chronic endometritis, a clinically significant condition with increasing prevalence and a well-established negative impact on female reproductive health. CE is characterized by persistent inflammation of the endometrium, leading to structural alterations, impaired endometrial receptivity, and reduced implantation potential in both natural conception and assisted reproductive technology (ART) cycles. The review consolidates current knowledge regarding the involvement of the endometrial microbiome, local immune dysregulation, morphological changes, and fibrosis in the pathogenesis of CE. Recent studies highlight the importance of accurate and sensitive diagnostic approaches – particularly hysteroscopy, histopathological evaluation, immunohistochemical CD138 testing, and molecular microbiome profiling. The effectiveness of contemporary therapeutic strategies is also discussed, including antibiotic regimens, probiotics, immunomodulatory therapy, and emerging regenerative methods aimed at restoring endometrial receptivity.

Conclusions. Chronic endometritis plays a significant role in reproductive dysfunction, contributing to reduced endometrial receptivity, impaired implantation, and lower success rates in both spontaneous conception and ART. Early, sensitive, and comprehensive diagnostic strategies substantially improve the likelihood of timely detection. Personalized treatment aimed at restoring the endometrial microbiome, reducing inflammation, and improving functional endometrial capacity significantly increases the chances of achieving pregnancy.

Key words: chronic endometritis; endometrium; reproductive function; infertility; diagnosis; hysteroscopy; assisted reproductive technologies; embryo implantation; microbiome.

ВСТУП. У сучасній репродуктивній медицині хронічний ендометрит (ХЕ) набуває все більшої ваги як можлива причина, що здатна суттєво змінювати морфологічну й функціональну спроможність ендометрія. Хронічний ендометрит – це тривалий запальний процес слизової оболонки матки, який часто перебігає малосимптомно або безсимптомно, що призводить до недооцінки його ролі в репродуктивній медицині. Однак численні дослідження вказують, що ХЕ може серйозно впливати на репродуктивну функцію жінок, провокуючи невдачі імплантації, негативно позначаючись на результатах ЕКЗ та підвищуючи ризик невиношування [1, 2].

Хронічний ендометрит вже тривалий час залишається об'єктом активного наукового вивчення, оскільки він суттєво впливає на репродуктивне здоров'я жінок та результати допоміжних репродуктивних технологій. На сьогодні відсутні єдині стандарти для клінічної практики, що обмежує клінічну застосовність досліджень та ускладнює оцінку реального впливу ХЕ на репродуктивні результати та ефективність терапії [3].

Це створює потребу в проведенні нових досліджень, спрямованих на розробку сучасних, науково обґрунтованих підходів, які дозволять не лише точніше діагностувати ХЕ, а й індивідуалізувати лікування пацієнток, особливо тих, хто стикається з повторними невдачними спробами зачаття або ЕКЗ [4].

Разом із тим, сучасні молекулярні методи, зокрема аналіз ендометріального мікробіому, значно підвищують точність діагностики ХЕ, даючи змогу виявляти запалення навіть при мінімальній інфільтрації та зменшуючи ризик хибнонегативних результатів. Це має важливе клінічне значення, адже своєчасне підтвердження діагнозу забезпечує можливість адекватного лікування, що, за даними низки досліджень, підвищує ймовірність настання та підтримання довготривалої вагітності [5].

Крім того, сучасні огляди виділяють зміну не тільки мікробіологічного середовища, а й імунологічний дисбаланс, порушення рецептивності ендометрія та механізми фіброзу як ключову патогенетичну ланку, що об'єднує ХЕ з порушенням репродукції. Це відкриває широкі перспективи для розробки персоналізованих підходів до лікування [6–9].

Таким чином, сьогодні є всі підстави для того, щоб поглянути на хронічний ендометрит не як на гетерогенну проблему місцевого запалення, а як на складну репродуктивну патологію, яка потребує системного, стандартизованого та індивідуалізованого підходу. Література свідчить, що лише на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, сучасних методів верифікації та адаптованих терапевтичних алгоритмів можна очікувати реального покращення репродуктивних результатів у жінок із хронічним ендометритом.

МЕТА РОБОТИ – узагальнити сучасні дані літератури щодо патогенезу, діагностичних методів та лікування хронічного ендометриту, а також проаналізувати його вплив на фертильність жінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій із наукометричних баз PubMed, Google Scholar, ResearchGate, а також сучасних літературних джерел за останні п'ять років, що стосуються хронічного ендометриту та його впливу на репродуктивну функцію жінок. До аналізу

включали оригінальні клінічні та експериментальні дослідження, оглядові статті та метааналізи, що висвітлювали ключові питання патогенезу, підходів до діагностики й варіантів терапії хронічного ендометриту, а також його взаємозв'язок із безпліддям.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Хронічний ендометрит у сучасній репродуктивній медицині розглядають як персистентний, низькоінтенсивний запальний процес ендометрія, що формується внаслідок тривалої дії мікробних агентів, дисбалансу локального імунітету та порушення репаративних механізмів слизової оболонки матки [10, 11].

Малосимптомний перебіг є однією з основних причин пізньої діагностики, адже жінки роками не відчувають значного дискомфорту, тоді як персистуюче запалення порушує архітектуру та рецептивність ендометрія. Саме тому ХЕ сьогодні розглядають не лише як локальне запалення, а як стан, який може мати ключове значення в розвитку безпліддя та невдач репродуктивних технологій [12].

Морфологічною ознакою ХЕ є інфільтрація строми ендометрія плазматичними клітинами, що сьогодні стандартизовано встановлюється за допомогою імуногістохімічного маркування CD138, яке значно підвищує діагностичну точність порівняно зі звичайною гістологією [13, 14]. Основну роль у його розвитку відіграють умовнопатогенні мікроорганізми – бактерії, віруси, грибки агенти. Найчастіше у жінок із ХЕ виявляють *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma spp.*, анаеробну флору, а також змішані інфекції, тоді як *Chlamydia trachomatis* у разі хронічного перебігу виявляють значно рідше (2–7 %).

Поширеність ХЕ залишається предметом наукових дискусій, оскільки значною мірою залежить від застосованих діагностичних підходів. За даними сучасних досліджень, ознаки ХЕ виявляють у 10–30 % жінок із безпліддям, а серед пацієнток із рецидивною невдачею імплантації або звичною втратою вагітності цей показник може досягати 45–60 % [11, 15]. Водночас низка авторів наголошує на можливості як недодіагностики, зумовленої безсимптомним перебігом та гетерогенністю морфологічних критеріїв, так і гіпердіагностики, коли гістероскопічні зміни трактують як ХЕ без належного підтвердження імуногістохімічними або мікробіологічними тестами [16–18].

Клінічна значущість ХЕ особливо зростає в контексті широкого застосування допоміжних репродуктивних технологій. У багатьох випадках, навіть за умов отримання високоякісних ембріонів, зниження частоти імплантації, повторні невдачі переноси або ранні втрати вагітності можуть бути пов'язані саме із субклінічним запаленням ендометрія [19].

Діагностична верифікація ХЕ сьогодні ґрунтується на комплексному підході, який включає інвазивні та неінвазивні методи. Незважаючи на розвиток сучасних технологій, біопсія ендометрія з подальшим гістологічним та імуногістохімічним аналізом залишається найбільш точним та інформативним методом виявлення ХЕ, оскільки дозволяє оцінити не лише наявність плазмоцитарної інфільтрації, але й супутні структурні зміни тканини, ступінь фіброзу та інші морфологічні особливості [20, 21]. У поєднанні з мікробіологічними методами та гістероскопією цей підхід забезпечує оптимальну діагностичну точність

та дозволяє правильно визначити тактику лікування.

Ключовим гістологічним маркером хронічного ендометриту є наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія. Традиційно їх ідентифікують за допомогою фарбування метиловим зеленим піроніном або за стандартними протоколами з використанням гематоксиліну та еозину. Проте ці методи нерідко демонструють обмежену чутливість і специфічність, що підвищує ризик хибнонегативних або сумнівних результатів, особливо у пацієнок без вираженої клінічної симптоматики [22]. Упродовж останніх років з'явилися переконливі дані щодо переваг імуногістохімічного фарбування з використанням маркера CD138 (Syndecan-1). Саме CD138 дозволяє точніше і стабільніше виявляти плазматичні клітини, зокрема у випадках субклінічного перебігу ХЕ, і корелює з репродуктивними результатами значно краще, ніж класична гістологія чи навіть гістероскопічна картина [23, 24]. Водночас підкреслюють, що гістероскопію, попри її високу цінність для візуальної оцінки стану ендометрія, не можна вважати самодостатнім методом встановлення діагнозу без підтвердження біопсією та CD138-ІГХ, оскільки її діагностичні показники залишаються недостатньо високими [25].

З огляду на складний і часто змішаний мікробний характер ХЕ, поєднання класичних морфологічних методів із сучасними молекулярно-мікробіологічними технологіями набуває особливої ваги. Застосування ПЛР-панелей та мікробіомного профілювання значно підвищує чутливість і точність діагностики, що має ключове значення для пацієнок із рецидивними невдачами імплантації або звичним невиношуванням [26]. Беручи до уваги запальну природу хронічного ендометриту, визначення мікробних агентів є ключовим для точної діагностики та вибору терапії. Сучасні дослідження показують, що ендометрій має власний мікробіом, а його збалансований склад є важливим для нормальної рецептивності та імплантації. Порушення мікробної рівноваги, включно зі зниженням частки *Lactobacillus* або збільшенням умовно-патогенних бактерій, підтримує хронічне запалення і зменшує ефективність лікування та ймовірність настання вагітності [27–29]. Саме тому відновлення мікробного балансу треба розглядати як одну з ключових ланок сучасного підходу до терапії хронічного ендометриту.

Лікування хронічного ендометриту спрямоване на пригнічення запального процесу, відновлення нормальної структури та функції ендометрія і, відповідно, на підвищення шансів на успішну імплантацію та виношування вагітності. Центральною ланкою терапії залишається антибіотикотерапія, особливо коли встановлено або запідозрено бактеріальну природу захворювання. Препарати широкого спектра дії дають змогу ефективно зменшити кількість умовно-патогенних мікроорганізмів у порожнині матки, знизити інтенсивність локального запалення та відновити нормальний мікробний баланс ендометрія [30–32]. Численні дослідження показують, що адекватно підібрані антибактеріальні режими не лише зменшують бактеріальне навантаження, але й сприяють зникненню характерних морфологічних ознак ХЕ, а саме плазматичних клітин у стромі, що вважають об'єктивним критерієм ефективності лікування [33, 34]. Це, своєю чергою, позитивно впливає на частоту імплантації, вагітності та живонародження, особливо у пацієнок із повторними невдачами імплантації [35]. Серед антибіотиків, що най-

частіше застосовуються для терапії ХЕ, найбільш вивченими є доксициклін, метронідазол, ципрофлоксацин та левофлоксацин. Доксициклін традиційно розглядають як препарат першої лінії завдяки його широкому спектру активності проти типових бактеріальних збудників та внутрішньоклітинних патогенів, зокрема *Mycoplasma* і *Chlamydia* [36–38].

Однак сучасні дані підкреслюють, що антибіотикотерапія не завжди забезпечує повну елімінацію збудників і відновлення ендометрія, особливо у випадках тривалого або рецидивного перебігу захворювання. У таких ситуаціях доцільним є комбінований підхід, який, окрім антибіотиків, може включати пробіотики для нормалізації мікробіому, імуномодулятори та повторну оцінку стану ендометрія за допомогою гістології або CD138-ІГХ [39].

У лікуванні хронічного ендометриту останнім часом усе частіше розглядають не лише антибіотикотерапію та традиційні підходи, а й методи, спрямовані на відновлення тканини ендометрія та корекцію місцевого імунного гомеостазу. Одним із перспективних напрямків є застосування PRP – аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, яка містить фактори росту, цитокини та інші біоактивні молекули, здатні стимулювати регенерацію, неоангіогенез, проліферацію клітин та ремоделювання ендометрія [40].

Дані останніх досліджень свідчать, що внутрішньоматкове введення PRP може змінювати клітинний та імунний профіль ендометрія: наприклад, зменшується кількість активованих Т-лімфоцитів CD8⁺, NK-клітин, змінюється профіль прозапальних цитокинів, при цьому підвищується експресія генів, що відповідають за рецептивність та антимікробний захист слизової оболонки [41]. Таким чином, PRP-терапію можна розглядати як додаткову стратегію в комплексному лікуванні ХЕ, особливо у випадках, коли попередня антибіотикотерапія не привела до повного відновлення ендометрія або коли є порушення васкуляризації, зменшення товщини слизової або імунний дисбаланс.

У лікуванні хронічного ендометриту застосовують імуномодулятори, які сприяють відновленню місцевої імунної рівноваги та зниженню запальної активності ендометрія, покращуючи його функціональний стан і шанси на успішну імплантацію [42]. Дефіцит вітамінів D, E та групи B також може погіршувати рецептивність, впливаючи на регуляцію імунної толерантності, ангіогенезу та дозрівання ендометрія. Поєднання антибіотиків, імуномодуляторів і вітамінної корекції допомагає відновити оптимальне мікросередовище ендометрія, що є важливим при ХЕ та використанні допоміжних репродуктивних технологій, покращуючи результати імплантації та вагітності.

ВИСНОВКИ. 1. Хронічний ендометрит є складним запальним захворюванням ендометрія, що чинить значний негативний вплив на репродуктивну функцію жінок. Сучасні дані свідчать, що розвиток хронічного ендометриту зумовлений поєднанням інфекційних агентів, дисбіозу ендометріальної мікробіоти та порушень імунної відповіді. Субклінічний перебіг, мінімальні симптоми та варіабельність гістологічних і гістероскопічних ознак значно ускладнюють ранню діагностику, що є особливо важливим у жінок із безпліддям, повторними невдачами імплантації чи звичною втратою вагітності.

2. Діагностика хронічного ендометриту поєднує гістологію, імуногістохімію, молекулярні методи та гісте-

роскопію. У терапії ХЕ доцільно використовувати антибіотикотерапію при доведеній або ймовірній бактеріальній етіології, імуномодулятори для нормалізації місцевої імунної відповіді, засоби, спрямовані на відновлення мікроекології ендометрія, а також відновлювальні методики, зокрема плазмотерапію PRP, яка стимулює регенерацію ендометрія та покращує його функціональну готовність до імплантації ембріона.

3. Комплексне поєднання раннього виявлення, точної діагностики та багаторівневої терапії суттєво підвищує шанси на успішне зачаття та виношування, зменшуючи ризик невдач імплантації або раннього переривання

вагітності. Це демонструє, що хронічний ендометрит заслугує на особливу увагу як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях сучасної репродуктології.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальші наукові зусилля мають бути спрямовані на стандартизацію методів діагностики ХЕ та виявлення найбільш чутливих біомаркерів, що дозволять діагностувати патологію на ранніх стадіях. Крім того, необхідно оцінити ефективність різних схем антибіотикотерапії, включаючи внутрішньоматкове введення, а також комбінованих підходів із застосуванням імуномодуючих та нутрицевтичних засобів, з урахуванням відмінностей індивідуальної мікробіоти та імунологічного профілю пацієнток.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis / J. J. Espinós et al. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 939–951. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
2. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020. Vol. 37, No. 12. P. 2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.
3. Antibiotic Therapy for Chronic Endometritis and Reproductive Outcomes / C. Gay et al. *Fertil Steril*. 2021. Vol. 115, No. 4. P. 1541–1547. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.048.
4. Reig A. Chronic endometritis, chronic questions: a narrative review of current practices. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2025. DOI: 10.1097/gco.0000000000001053.
5. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis / E. C. A. Veiga et al. *Rev Assoc Med Bras*. 2023. 69 (10). e20230792. DOI: 10.1590/1806-9282.20230792.
6. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage / S. Kaku et al. *BMC Women's Health*. 2020. Vol. 20, No. 1. DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y.
7. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan11 / Y. Xu et al. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020. Vol. 84, No. 3. DOI: 10.1111/aji.13255.
8. Chronic Endometritis: A Combined Histopathologic and Clinical Review of Cases From 2002 to 2007 / M. Smith et al. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010. Vol. 29, No. 1. P. 44–50. DOI: 10.1097/pgp.0b013e3181ae81bb.
9. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis / C. Ticconi et al. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427454.
10. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius et al. *Human Reproduction*. 2011. Vol. 27, No. 1. P. 153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341.
11. A prognostic model for use before elective surgery to estimate the risk of postoperative pulmonary complications (GSU-Pulmonary Score): a development and validation study in three international cohorts / L. Bravo et al. *The Lancet. Digital Health*. 2024. Vol. 6, No. 7. P. e507–e519. DOI: 10.1016/s2589-7500(24)00065-7.
12. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya et al. *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 110, No. 3. P. 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
13. Yasuo T., Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, No. 11. P. 2711. DOI: 10.3390/diagnostics12112711.
14. Performance of Hysteroscopy in Diagnosing Chronic Endometritis and the Role of Intra- and Inter-Observer Variability: A Prospective Study of 70 Cases / A. Halouani et al. *AJOG Global Reports*. 2025. P. 100515. DOI: 10.1016/j.xagr.2025.100515.
15. Yan X., Jiao J., Wang X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review. *Frontiers in Endocrinology*. 2025. Vol. 16. DOI: 10.3389/fendo.2025.1603570.
16. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano et al. *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 110, No. 1. P. 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
17. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth / N. S. Herlihy et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022. Vol. 39, No. 2. P. 473–479. DOI: 10.1007/s10815-021-02374-z.
18. Chronic endometritis diagnosis and fertility outcomes: An old unresolved question / J. Ilic et al. *Reproduction and Fertility*. 2025. DOI: 10.1530/raf-25-0016.
19. Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study / B. A. Pérez-Cejuela et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023. DOI: 10.1007/s00404-023-07163-w.
20. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138 + cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? / Y. Li et al. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020. DOI: 10.1111/aji.13369.
21. The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: a systematic review / M. Shen et al. *Human Reproduction Open*. 2021. No. 1. DOI: 10.1093/hropen/hoab043.
22. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility / J. Gu et al. *BMC Women's Health*. 2023. Vol. 23, No. 1. DOI: 10.1186/s12905-023-02499-6.
23. Revolutionizing Chronic Endometritis Diagnosis: Real-Time PCR Unveils Microbial Pathogens in Indian Women with Abnormal Bleeding and Reproductive Challenges / D. M. Nandagopal et al. *AJOG Global Reports*. 2024. P. 100377. DOI: 10.1016/j.xagr.2024.100377.

24. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract / A. Peric et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 14. P. 3405. DOI: 10.3390/ijms20143405.
25. The Endometrial Microbiota: Challenges and Prospects / P. Kaluanga Bwanga et al. *Medicina*. 2023. Vol. 59, No. 9. P. 1540. DOI: 10.3390/medicina59091540.
26. Karadbhaine P., More A., Dzoagbe H. Y. The Role of Endometrial Microbiota in Fertility and Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*. 2025. DOI: 10.7759/cureus.78982.
27. Antibiotics combined with vaginal probiotics in the embryo transfer cycle of infertile patients with chronic endometritis / P. Hu et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1494931.
28. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial / D. Song et al. *Fertility and Sterility*. 2021. Vol. 115, No. 6. P. 1549–1556. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019.
29. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis / X. Cheng et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022. DOI: 10.1007/s10815-022-02558-1.
30. The Therapeutic Potential of *Lactobacillus crispatus* for Chronic Endometritis: A Comprehensive Clinical Trial and Experimental Investigation / X. He et al. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2024. DOI: 10.1007/s12602-024-10349-6.
31. Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure / N. Ma et al. *BMC Women's Health*. 2023. Vol. 23, No. 1. DOI: 10.1186/s12905-023-02443-8.
32. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis / J. Liu et al. *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.980511.
33. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis / J. Liu et al. *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.980511.
34. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis / C. Ticconi et al. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427454.
35. The Role of Nutrient Supplements in Female Infertility: An Umbrella Review and Hierarchical Evidence Synthesis / C. Pandey et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 17, No. 1. P. 57. DOI: 10.3390/nu17010057.
36. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis / F. M. Lozano et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. Vol. 263. P. 25–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.045.
37. Chronic Endometritis and Uterine Endometrium Microbiota in Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss / K. Takimoto et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, No. 9. P. 2391. DOI: 10.3390/biomedicines11092391.
38. Addressing Key Questions in Organoid Models: Who, Where, How, and Why? / M. Gómez-Álvarez et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 21. P. 16014. DOI: 10.3390/ijms242116014.
39. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study / K. Pantos et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-021-95072-w.
40. Intrauterine Infusion of Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Is an Effective Therapeutic Protocol for Patients with Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Cohort Study / Y. Ban et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, No. 8. P. 2823. DOI: 10.3390/jcm12082823.
41. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis / S. Zeng et al. *Journal of Reproductive Immunology*. 2022. Vol. 152. P. 103637. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103637.
42. The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Santoro et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, No. 6. P. 1714. DOI: 10.3390/biomedicines11061714.

REFERENCES

1. Espinós, J.J., Fabregues, F., Fontes, J., García-Velasco, J.A., Llácer, J., Requena, A., ... & Spanish Infertility SWOT Group (SISG). (2021). Impact of chronic endometritis in infertility: A SWOT analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 42(5), 939–951. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003>
2. Buzzaccarini, G., Vitagliano, A., Andrisani, A., Santarsiero, C.M., Cicinelli, R., Nardelli, C., ... & Cicinelli, E. (2020). Chronic endometritis and altered embryo implantation: A unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(12), 2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
3. Gay, C., Hamdaoui, N., Pauly, V., Rojat Habib, M.C., & Djemli, A. (2021). Antibiotic therapy for chronic endometritis and reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 115(4), 1541–1547. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.048>
4. Reig, A. (2025). Chronic endometritis, chronic questions: A narrative review of current practices. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 37(5), 361–365. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000001053>
5. Veiga, E.C.A., Soares Junior, J.M., Samama, M., Ikeda, F., Francisco, L.S., Sartor, A., ... & Ueno, J. (2023). Chronic endometritis and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 69(10), e20230792. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792>
6. Kaku, S., Kubo, T., Kimura, F., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., ... & Murakami, T. (2020). Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Women's Health*, 20, 114. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00982-y>
7. Xu, Y., Mei, J., Diao, L., Li, Y., & Ding, L. (2020). Chronic

- endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(3), e13255. <https://doi.org/10.1111/aji.13255>
8. Smith, M., Hagerty, K.A., Skipper, B., & Bocklage, T. (2010). Chronic endometritis: A combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *International Journal of Gynecological Pathology*, 29(1), 44–50. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb>
9. Ticconi, C., Inversetti, A., Marraffa, S., Campagnolo, L., Arthur, J., Zambella, E., & Di Simone, N. (2024). Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>
10. Kasius, J.C., Broekmans, F.J., Sie-Go, D.M., Bourgain, C., Eijkemans, M.J.C., Fauser, B.C., ... & Fatemi, H.M. (2012). The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: A multicenter observer study. *Human Reproduction*, 27(1), 153–158. <https://doi.org/10.1093/humrep/der341>
11. Moreno, I., Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Gonzalez-Monfort, M., Bahçeci, M., Barrionuevo, M.J., ... & Simon, C. (2022). Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 10(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
12. 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>
13. Yasuo, T., & Kitaya, K. (2022). Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. *Diagnostics*, 12(11), 2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
14. Halouani, A., Aloui, H., Hamdaoui, R., Masmoudi, Y., Triki, A., Ben Amor, A., & Halouani, L. (2025). Performance of hysteroscopy in diagnosing chronic endometritis and the role of intra- and inter-observer variability: A prospective study of 70 cases. *AJOG Global Reports*, 5, 100515. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2025.100515>
15. Yan, X., Jiao, J., & Wang, X. (2025). The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: A comprehensive review. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1603570. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1603570>
16. Vitagliano, A., Sapia, F., Noventa, M., et al. (2021). Effect of chronic endometritis treatment on IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(5), 1035–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.12.003>
17. Herlihy, N.S., Klimczak, A.M., Titus, S., Scott, C., Hanson, B.M., Kim, J.K., Seli, E., & Scott, R.T. (2022). The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(2), 473–479. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02374-z>
18. Ilic, J., Issa, J., Varinot, J., Bouaziz, J., Massin, N., Haddad, B., ... & Dabi, Y. (2025). Chronic endometritis diagnosis and fertility outcomes: An old unresolved question. *Reproduction and Fertility*. <https://doi.org/10.1530/RAF-25-0016>
19. Pérez-Cejuela, B.A., Vitale, S.G., Pérez-Medina, T., Rios-Vallejo, M., Della Corte, L., Vicente, A.R., Angioni, S., & Calles-Sastre, L. (2023). Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: Results from a retrospective observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 308(6), 1817–1822. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07163-w>
20. Li, Y., Xu, S., Yu, S., Huang, C., Lin, S., Chen, W., ... & Zeng, Y. (2021). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *American Journal of Reproductive Immunology*, 85(5), e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>
21. Shen, M., O'Donnell, E., Leon, G., Kisovar, A., Melo, P., Zondervan, K., ... & Southcombe, J. (2021). The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: A systematic review. *Human Reproduction Open*, 2021(1), hoab043. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab043>
22. Gu, J., Sun, Q., Qi, Y., Hu, F., & Cao, Y. (2023). The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Women's Health*, 23(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02499-6>
23. Nandagopal, M., Rajan, N.R., Padhiar, C., et al. (2024). Revolutionizing chronic endometritis diagnosis: Real-time polymerase chain reaction unveils microbial pathogens in Indian women with abnormal bleeding and reproductive challenges. *AJOG Global Reports*, 4, 100377. <https://doi.org/10.1016/j.ajoggr.2024.100377>
24. Peric, A., Weiss, J., Vulliemoz, N., Baud, D., & Stojanov, M. (2019). Bacterial colonization of the female upper genital tract. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3405. <https://doi.org/10.3390/ijms20143405>
25. Kaluanga Bwanga, P., Tremblay-Lemoine, P.L., Timmermans, M., Ravet, S., Munaut, C., Nisolle, M., & Henry, L. (2023). The endometrial microbiota: Challenges and prospects. *Medicina*, 59(9), 1540. <https://doi.org/10.3390/medicina59091540>
26. Balla, B., Illés, A., Tobiás, B., Pikó, H., Beke, A., Sipos, M., ... & Kósa, J.P. (2024). The role of the vaginal and endometrial microbiomes in infertility and their impact on pregnancy outcomes in light of recent literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 13227. <https://doi.org/10.3390/ijms252313227>
27. Hu, P., Chen, M., Zhu, L., Song, B., Wang, C., He, X., ... & Cao, Y. (2024). Antibiotics combined with vaginal probiotics in the embryo transfer cycle of infertile patients with chronic endometritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1494931. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1494931>
28. Song, D., He, Y., Wang, Y., Liu, Z., Xia, E., Huang, X., ... & Li, T.C. (2021). Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: A prospective randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 115(6), 1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.019>
29. Cheng, X., Huang, Z., Xiao, Z., & Bai, Y. (2022). Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(8), 1797–1813. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>
30. He, X., Chen, W., Zhou, X., Hu, G., Wei, J., Liu, Y., ... & Chen, T. (2025). The therapeutic potential of *Lactobacillus crispatus* for chronic endometritis: A comprehensive clinical trial and experimental investigation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 17(6), 4047–4065. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10349-6>
31. Ma, N., Li, J., Zhang, J., Jin, Y., Wang, J., Qin, W., ... & Qin, A. (2023). Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure. *BMC Women's Health*, 23(1), 344. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02443-8>
32. Liu, J., Liu, Z.A., Liu, Y., Cheng, L., & Yan, L. (2022). Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF

and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 9, 980511. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980511>

33. Liu, J., Liu, Z.A., Liu, Y., Cheng, L., & Yan, L. (2022). Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 9, 980511. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980511>

34. Ticconi, C., Inversetti, A., Marraffa, S., et al. (2024). Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>

35. Pandey, C., Maunder, A., Liu, J., Vaddiparthi, V., Costello, M.F., Bahri-Khomami, M., ... & Ee, C. (2024). The role of nutrient supplements in female infertility: An umbrella review and hierarchical evidence synthesis. *Nutrients*, 17(1), 57. <https://doi.org/10.3390/nu17010057>

36. Lozano, F.M., Bernabeu, A., Lledo, B., Morales, R., Diaz, M., Aranda, F.I., ... & Bernabeu, R. (2021). Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 263, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>

37. Takimoto, K., Yamada, H., Shimada, S., Fukushi, Y., & Wada, S. (2023). Chronic endometritis and uterine endometrium microbiota in recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Biomedicines*, 11(9), 2391. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092391>

38. Alonso-Frías, P., Francés-Herrero, E., Bueno-Fernandez, C., Gómez-Álvarez, M., Agustina-Hernández, M., Cervelló, I., & Cozzolino, M. (2025). Beneficial effects of infiltration of platelet-rich plasma in the endometrium. *Biology*, 14(4), 319. <https://doi.org/10.3390/biology14040319>

39. Pantos, K., Simopoulou, M., Maziotis, E., Rapani, A., Grigoriadis, S., Tsioulou, P., ... & Sfakianoudis, K. (2021). Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: A randomized pilot study. *Scientific Reports*, 11(1), 15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>

40. Ban, Y., Yang, X., Xing, Y., Que, W., Yu, Z., Gui, W., ... & Liu, X. (2023). Intrauterine infusion of leukocyte-poor platelet-rich plasma is an effective therapeutic protocol for patients with recurrent implantation failure: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 2823. <https://doi.org/10.3390/jcm12082823>

41. Zeng, S., Liu, X., Liu, D., & Song, W. (2022). Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *Journal of Reproductive Immunology*, 152, 103637. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103637>

42. Santoro, A., Travaglino, A., Inzani, F., Angelico, G., Raffone, A., Maruotti, G.M., ... & Zannoni, G.F. (2023). The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: A systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*, 11(6), 1714. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061714>

Отримано 18.09.2025

Прийнято до друку 22.10.2025

Електронна адреса для листування: klinika_khmiil@ukr.net