

УДК 618.145-006.03-036.12-06:616.17-089.888.11  
DOI 10.11603/24116-4944.2019.2.10930

©С. В. Хміль, Н. Я. Чудійович

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України

Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля»

## ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ ЯК ОДИН ІЗ ФАКТОРІВ НЕВДАЛИХ СПРОБ ІМПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНІВ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Безплідний шлюб залишається актуальною медико-соціальною проблемою в сучасному акушерстві, гінекології та репродуктології. На сьогодні все більша кількість подружніх пар використовує допоміжні репродуктивні технології як один із найефективніших методів лікування різних форм безпліддя. Одне із провідних місць у структурі захворювань, що впливають на фертильність жінок, займають запальні процеси органів малого таза. Хронічний ендометрит являє собою хронічний запальний процес ендометрія, який негативно впливає на репродуктивну функцію жінок (знижує рецептивність ендометрія, сприяє виникненню репродуктивних невдач). У статті представлено основні аспекти етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного ендометриту, тактику ведення жінок із даною патологією в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** хронічний ендометрит; гістероскопія; безпліддя; біопсія ендометрія; допоміжні репродуктивні технології; репродуктивні втрати.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ НЕУДАЧНЫХ ПОПЫТОК ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Бесплодный брак остается актуальной медико-социальной проблемой в современном акушерстве, гинекологии и репродуктологии. На сегодняшний день все большее количество супружеских пар использует вспомогательные репродуктивные технологии как один из самых эффективных методов лечения различных форм бесплодия. Одно из ведущих мест в структуре заболеваний, влияющих на фертильность женщин, занимают воспалительные процессы органов малого таза. Хронический эндометрит представляет собой хронический воспалительный процесс эндометрия, который негативно влияет на репродуктивную функцию женщин (снижает рецептивность эндометрия, способствует возникновению репродуктивных неудач). В статье представлены основные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения хронического эндометрита, тактика ведения женщин с данной патологией в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит; гистероскопия; бесплодие; биопсия эндометрия; вспомогательные репродуктивные технологии; репродуктивные потери.

### CHRONIC ENDOMETRITIS AS ONE OF THE FACTORS OF UNSUCCESSFUL ATTEMPS OF EMBRYO IMPLANTATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

Infertile marriage remains still an actual medical and social problem in modern obstetrics, gynecology and reproductive medicine. Today, more and more couples are using assisted reproductive technology as one of the most effective treatments for various forms of infertility. One of the leading places in the structure of diseases affecting women's fertility is the inflammation of the pelvic organs. Chronic endometritis is a chronic inflammatory process of the endometrium that adversely affects the reproductive function of women (reduces endometrial receptivity, conduces of reproductive failures). The article presents the main aspects of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis, the tactics of conducting women with this pathology in programs of assisted reproductive technologies.

**Key words:** chronic endometritis; hysteroscopy; infertility; endometrial biopsy; assisted reproductive technologies; reproductive losses.

На сьогодні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є золотим стандартом лікування різних форм безпліддя, які стрімко розвиваються та вдосконалюються. В Україні успішно функціонують близько 50 клінік репродуктивної медицини. Новітні методики та обладнання, які використовуються в циклах екстракорпорального запліднення, дають змогу досягнути вагітності у близько 60 % безплідних пар. На сьогодні фактори, які впливають на імплантацію ембріонів, залишаються не вивченими до кінця, що підтверджує вагомий вплив ендометрія на настання вагітності.

Ендометрій – це слизова оболонка тіла матки, яка вистилає її порожнину, є гормонально чутливою тканиною, яка під дією статевих гормонів зазнає циклічних змін, що

приводять до менструації чи імплантації ембріона. Ендометрій містить у собі численні імунні комплекси: природні кілери (NK клітини, Т-клітини, макрофаги, нейтрофіли), концентрації яких у різні фази менструального циклу можуть змінюватись [1]. Не виключено, що циклічно залежні кількісні зміни в ендометрії відіграють вирішальну роль у настанні імплантації. Натомість В-лімфоцити та плазматичні клітини в нормі вкрай рідко зустрічаються [2].

Хронічний ендометрит (ХЕ) – це персистуючий запальний процес в ендометрії, що являє собою клініко-морфологічний синдром, при якому в результаті інфікування ендометрія інфекційним чинником виникають численні морфофункціональні зміни, що сприяють порушенню циклічних змін ендометрія, зниженню його рецептивності,

викликають мимовільні ранні та пізні викидні, передчасні пологи, гіперпластичні процеси ендометрія [3, 4].

Незважаючи на те, що клінічно хронічний ендометрит може не проявлятися, він зустрічається у близько 40 % пацієнток із безпліддям та є ключовим фактором невдалих повторних імплантацій ембріонів та самовільних переривань вагітності [5]. Хронічний ендометрит верифікують у близько 72 % гістологічних зразків біопатів ендометрія у жінок, які в анамнезі перенесли інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) та у близько 12–68 % жінок із трубно-перитонеальним безпліддям. Найвища частота випадків даного захворювання спостерігається у пацієнток із звичним невиношуванням вагітності (33,5–86,7 %) [6]. В основному більша частина всіх випадків ХЕ припадає на молодий вік жінок, що характеризується періодом реалізації репродуктивного потенціалу [3].

Основними факторами ризику, що сприяють виникненню хронічного запального процесу ендометрія, є перенесені в минулому ІПСШ, запальні процеси органів малого таза (в тому числі вагоме місце займають гідросальпінкси), ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, незахищені статеві акти, інвазивні втручання в порожнину матки (гістероскопія, біопсія ендометрія, зондування, вишкрібання стінок порожнини матки, гістеро-/ехосальпінгографія, ЕКЗ) без подальшої адекватної антибактеріальної терапії, внутрішньоматковий контрацептиви, лапаротомні та лапароскопічні втручання на органах малого таза [7]. Найчастіше збудником хронічного запального процесу ендометрія є: *Streptococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma genitalium*, *Bacteroides bivius*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis*. Проте в сучасній літературі існує мало даних про те, що гриби є причинними факторами виникнення ХЕ [8, 9, 10].

У жінок із хронічним ендометритом, що є хронічним запальним процесом, спостерігаються локальні набряки строми, підвищена щільність стромальних клітин, дисоційоване дозрівання епітеліальних клітин між фібробластами строми та наявність інфільтрату плазматичних клітин у стромі [11]. Відповідно, такі локальні зміни в ендометрії є основними причинними факторами зниженої рецептивності ендометрія, як наслідок, настання невдалих імплантацій ембріонів. Всі вищеперелічені зміни зумовлені відповіддю імунної системи на інфекційний агент.

У нормі В-лімфоцити складають менше 1 % від всієї популяції лейкоцитів в ендометрії та локалізуються в основному в базальних відділах, натомість при ХЕ велика кількість В-лімфоцитів, крім базального, локалізується також у функціональному шарі ендометрія (в залозистому епітелії та в просвіті залоз ендометрія) [11]. Інфекційним агентам властиво індукувати експресію Е-селектину, який спричинює проходження В-клітин до ендотелію судин ендометрія. Е-селектин сприяє експресії хемоатрактанта CXCL13, активуючи молекули адгезії В-клітин та експресію CXCL1 на рівні залозистого епітелію [1]. У такому середовищі грамнегативні бактерії викликають посилену циркуляцію В-лімфоцитів у базальному шарі. У результаті запальної відповіді плазматичні клітини строми експресують утворення імуноглобулінів різних класів (IgM, IgG1, IgG2, IgA1), надлишок яких може негативно впливати на імплантацію ембріонів [1, 11–14]. При ХЕ стромальні

клітини секретують білок IGFBP1, як результат, знижується експресія IGF1, сприяючи виникненню сприятливих умов для імплантації та подальшого розвитку ембріона [15]. У результаті порушення вироблення цитокінів, що є характерним при ХЕ, порушуються функція ендометрія та місцеve співвідношення в популяції лімфоцитів, що призводить до порушення секреції паракринних факторів, які беруть участь в регуляції рецептивності ендометрія. Також відомо, що зниження продукції IL-11 епітеліальними та стромальними клітинами може сприяти порушенню інвазії трофобласта, що також пов'язано із безпліддям. Недостатність імплантації при ХЕ також пояснює знижена активність CCL4, що веде за собою зниження рекрутування природних кілерів та макрофагів [16]. Правильний процес імплантації також порушує резистентність ендометрія до апоптозу, що пов'язано із пригніченням BCL2 I CASP8, при якому підвищується регуляція BAX [17, 18].

Клінічна картина хронічного ендометриту може бути стертою. Зазвичай захворювання перебігає безсимптомно, рідше малосимптомно. Основними клінічними проявами можуть бути: больовий синдром (хронічний тазовий біль, періодичний «ниючий» біль у проекції органів малого таза), порушення менструального циклу (перед-, між- та післяменструальні кровотечі), патологічні виділення із піхви (що можуть бути як і серозними, так і серозно-гнійними) [19, 20]. В анамнезі у таких жінок спостерігаються невдалі спроби ЕКЗ та часті мимовільні переривання вагітності [19]. При бімануальному огляді можна спостерігати збільшену, зі щільною поверхнею та пальпаторно болючу матку [20].

Основними методами діагностики даної патології є ультразвукове дослідження, гістероскопія чи біопсія ендометрія з подальшими гістологічним, імуногістохімічним та мікробіологічним дослідженнями біоптату ендометрія.

Під час ультразвукового дослідження при ХЕ відмічаються зміни структури ендометрія, поява ділянок підвищеної чи пониженої ехогенності середньої структури тіла матки (М-ехо), потовщення або атрофія ендометрія, асиметрія товщини передньої та задньої стінок ендометрія, його неоднорідність із гіперехогенними включеннями (дрібні поліпи, поліпоподібні розростання), наявність рідини чи повітря в порожнині матки, при застосуванні доплера спостерігається посилення мікроциркуляції [21].

Одним із найінформативніших методів діагностики хронічного ендометриту є гістероскопія, під час якої в режимі реального часу можна оцінити стан цервікального каналу, порожнини матки та ендометрія, а також прицільно взяти аналіз ендометрія на патогістологічне, імуногістохімічне чи мікробіологічне дослідження. Гістероскопія являє собою сучасний органозберігаючий малоінвазивний діагностичний та лікувальний метод різних патологій порожнини матки та ендометрія [22]. Гістероскопію рекомендовано проводити в першу фазу менструального циклу (6–11 день). Виконується під загальним та місцевим знеболенням залежно від об'єму втручання та показань. Обов'язковою умовою є адекватна антибактеріальна терапія після проведеної маніпуляції. Найчастішими проявами ХЕ при гістероскопічній оцінці стану порожнини матки є симптом «полуниці», який характеризується поодинокими чи множинними вогнищами гіперемії слизової оболонки матки зі світлими точковими центрами; нерівномірність товщини, набряк та посилений

судинний малюнок ендометрія; білуваті, рихлі бляшки, які легко кровоточать; точкові крововиливи; вогнища гіперплазії ендометрія; наявність мікрополіпів чи поліпоподібних розростань [23].

Вакуумна аспірація ендометрія, з подальшим ПГД, імуногістохімічним чи мікробіологічним дослідженнями, на сьогодні є стандартом діагностики патологічних змін ендометрія в більшості медичних центрів. Проте недоліком даного методу є те, що процедура проводиться «всліпу», рідше під контролем УЗД, її проведення залишається до кінця не інформативним, оскільки можливий забір біоптату не зі всіх ділянок слизової оболонки матки. При пошкодженні ендометрія, яке проводиться під час цієї процедури, можливе виникнення дрібних спайок, які теж мають негативний вплив на фертильність жінки і можуть в подальшому потребувати їх хірургічного роз'єднання [24].

Під час патогістологічного дослідження при хронічному ендометриті основними маркерами є наявність у біоптатах ендометрія плазматичних клітин, вогнищового фіброзу строми, лімфолейкоцитарної інфільтрації, склеротичних змін спіральних артерій, мікрополіпів [25, 26].

«Золотим стандартом» гістологічної діагностики хронічного ендометриу є імуногістохімічне дослідження ендометрія із визначенням експресії синдакана-1 CD138 [23]. Syndecan-1 – це протеоглікан клітинної поверхні, що експресується плазматичними клітинами і кератоцитами, проте не експресується мононуклеарами, лімфоцитами чи стромальними клітинами ендометрія. Використовується в поточній цитометрії для верифікації плазматичних клітин, як маркер хронічного ендометриу в біоптатах ендометрія [27, 28].

Відносно слабким методом діагностики ХЕ визнаний мікробіологічний метод дослідження. Відсутність у біоптаті ендометрія патогенної флори чи, навпаки, персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів не дають точної оцінки причинного збудника даного захворювання [29]. Даний метод є неспецифічним, проте може використовуватись із позицій призначення антибактеріальної терапії [20].

Лікування хронічного запального процесу слизової оболонки матки складне. Необхідно враховувати еволюцію мікробних чинників, резистентність попередніх до антибактеріальної терапії, мікст-інфекції (поєднання облигатно-анаеробних мікроорганізмів) як збудники захворювання; оксидативний стрес; порушення загального та місцевого імунітету, що зумовлюють хронізацію запального процесу. Крім того, при виборі підходу до лікування жінок із даним захворюванням потрібно враховувати супутню гінекологічну патологію, яка часто поєднується із ХЕ (ендометріоз, аденоміоз, лейоміома матки, злуковий процес органів малого таза, запальні захворювання придатків, у тому числі гідросальпінкс) [30]. Враховуючи етіологію, патогенез, тактика ведення жінок із ХЕ має бути комплексною та етапною. Потрібно індивідуально підходити до лікування кожної жінки.

Першим етапом в лікуванні хронічного ендометриу є емпірична терапія. Оскільки верифікація збудника є не завжди можливою, в основному практикується застосування комбінацій антибіотиків широкого спектра дії в поєднанні з антипротозойними засобами (орнідазол/метронідазол) та пробіотиками одразу після встановлення діагнозу. За даними наукових досліджень, препаратами

вибору є комбінації нітроїмідазолів та фторхінолонів, цефалоспоринів, пеніцилінів, макролідів [25, 26]. В основному антибіотики призначають у 1-шу фазу циклу на 14 днів (перорально/внутрішньом'язово/внутрішньоматково).

Важливою складовою в лікуванні є санація піхви, оскільки, як відомо, хронічний ендометрит є висхідним захворюванням. Ефективними вагінальними супозиторіями, що використовуються у гінекологічній практиці, є препарат Eutylia Elle Ovuli (виробник E. Vitalgroup, Італія); це лікарський засіб, що має протизапальний ефект, підтримує сталий Рh та зволоження піхви, природний захист у піхві, сприяє відновленню нормальної мікрофлори в піхві, має виражені регенераційні властивості. До складу даного препарату входить гіалуронова кислота (відомі її регенераційні та омолоджувальні властивості за рахунок її здатності зв'язувати молекули  $H_2O$ ; вона має властивість підтримувати зволоженість та відновлювати пошкодження слизової оболонки піхви), молочна кислота (є найважливішим біологічним субстратом, який виробляється паличками Додерлейна, що в нормі складають 90 % від усього мікробіоценозу піхви, а це відіграє ключову роль в підтриманні нормального мікробіоценозу в піхві, має також протимікробну дію, підтримує сталий Рh в піхві), щитолижник азійський (невелика рослина, яка використовується в аюрведичній та традиційній китайській медицині, яка набула широкого застосування на фармацевтичному ринку на Заході; широко відома своїми антиоксидантними, протизапальними, протимікробними властивостями), ромашка лікарська (відома своїми цілющими властивостями, їй притаманна протизапальна, антисептична, антигістамінна, жовчогінна, секреторна, спазмолітична, болезаспокійлива дія), чайне дерево (найсильніший антисептик, який створений природою; має протигрибковий, бактерицидний ефект; сильний антисептичний, протизапальний, протівірусний засіб), гліцерінова кислота (входить до складу супозиторіїв для кращого їх розчинення та швидшої дії лікарських компонентів), вітамін Е (має виражений антиоксидантний, ангіопротекторний, репараційний ефект; доведено його важливий вплив в акушерстві та гінекології), крім того, містить у своєму складі фосфатидилхолін та напівсинтетичні тригліцериди. Отже, даний препарат може застосовуватись як для лікування, так і для запобігання запальним процесам у піхві. Зазвичай курс лікування складає 5–10 днів, по 1 супозиторію у піхву на ніч.

На сьогодні в комплексній протизапальній терапії все частіше використовують ректальні супозиторії «Дистрептаза», які посилюють дію антибіотиків, мають виражений протизапальний, антитромботичний, анальгезивний, розсмоктувальний та ферментативний ефект. У своєму складі препарат містить 15 тис. МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази. Приймається по схемі в 1-шу фазу менструального циклу після завершення менструації по 1 супозиторію тричі на день перших три дні, далі по 1 супозиторію двічі на день три дні, наступні три дні по 1 супозиторію одноразово або по 1 супозиторію двічі на день ректально протягом 14 днів у другу фазу циклу в поєднанні з гормональною терапією [31, 32]. Місцева ферментативна терапія є важливою умовою успішного лікування ХЕ, враховуючи його патогенез, оскільки нормалізує баланс між імунними комплексами, що необхідно для нормальної трансформації ендометрія [31].

Відповідно до даних сучасних вітчизняних та іноземних дослідників, знижений рівень 25(OH)D напряму пов'язаний із наслідком хронічного запалення [33]. Доведено його протизапальна дія, що підтверджується підвищеною концентрацією його активних метаболітів у вогнищах запалення, які мають захисний ефект. Дані наукових досліджень висвітлюють взаємозв'язок вітаміну D із репродуктивним потенціалом жінки. Доведено роль вітаміну D в патогенезі СПКЯ. Відіграє важливу роль в ефективності результатів ДРТ за рахунок впливу на імплантацію ембріона. Протягом багатьох років вивчається його вплив на метаболічні й репродуктивні порушення та перебіг вагітності. На сьогодні вивчено його вплив на процеси, які сприяють настанню нормальної імплантації ембріона, що пов'язано з активацією Т-супресорів, які зумовлюють імунологічну толерантність [34]. На фармацевтичному ринку є широкий вибір препаратів вітаміну D, як водних, так і олійних розчинів. У країнах Європи широкого застосування набув препарат Eu Tylia D3 (виробник E. Vitalgroup, Італія); це таблетки, що диспергуються та містять у своєму складі 50 мкг вітаміну D, що відповідає 2000 ОД холекальциферолу. Перевагою є сублінгвальна форма приймання, що зручно у використанні.

Другим, та не менш важливим етапом у лікуванні хронічного ендометриту є гормональна терапія. Терапія прогестероновими препаратами у другу фазу менструального циклу спрямована на підтримання лютеїнової фази, попередження недостатності прогестерону та підтримання нормальної трансформації ендометрія, що в подальшому властиво для настання імплантації [35].

Новітнім підходом у комплексному лікуванні хронічного ендометриту є PRP-терапія ендометрія, яка набула широкого застосування не лише в косметології, але й в ортопедії, естетичній гінекології та репродуктивній медицині. Плазмоліфтинг ендометрія являє собою введення власної збагаченої тромбоцитами плазми крові у порожнину матки. На сьогодні сучасними науковцями доведена її протизапальна дія. Також у літературі наявні дані про її позитивний вплив на рецептивність ендометрія, доведено стимулювальний ефект на його ріст [36, 37]. Збагачену тромбоцитами плазму крові отримують шляхом забору 10–15 мл периферичної крові з подальшим центрифугуванням для досягнення високої концентрації тромбоцитів [38]. Як відомо, тромбоцити містять близько 800 білків, у тому числі й імунні фактори, такі як цитокіни, макрофаги, нейтрофіли, хемоатрактанти стовбурових клітин, а також гормони, які відповідають за модифікацію біль-

ше тисячі біоактивних факторів [39]. Тромбоцити також містять множинні фактори росту: VEGF – фактор росту ендотелію судин, EGF – епідермальний фактор росту, PDGF – фактор росту, отриманий із тромбоцитів, CTGF – фактор росту сполучної тканини, Bfgf – фактор росту фібробластів, IGF-I – інсуліноподібний фактор росту, TGF-β – трансформувальний фактор росту бета та інші, які мають регенеративні властивості, завдяки їхній мітогенній, неоваскулярній, протизапальній та хемотаксичній властивості [39, 40].

PRP-терапію ендометрія проводять двома шляхами. Першим методом є введення збагаченої тромбоцитами плазми крові пацієнтки в порожнину матки за допомогою катетера COOK. Другий шлях введення – гістероскопічний. Під час офісної гістероскопії довгою пункційною голкою в різні ділянки ендометрія вводиться невелика кількість плазми. Вибір методу в основному індивідуальний, кожний клінічний випадок потребує оптимального підходу, враховуючи особливості захворювання та лікування.

**ВИСНОВКИ.** 1. Хронічний ендометрит є однією із найчастіших причин повторних невдалих імплантацій ембріонів та звичних невиношувань вагітності (в тому числі і в програмах ДРТ).

2. Зазвичай збудниками даної етіології є мікст-інфекції, що потребують індивідуального підходу до кожної пацієнтки.

3. Основними методами діагностики на сьогодні є: УЗД, аспіраційна біопсія ендометрія, гістероскопія ендометрія з прицільною біопсією та подальшими патогістологічним, імуногістохімічним та мікробіологічним дослідженнями.

4. Основними підходами до лікування даного захворювання є адекватна антибактеріальна, розсмоктувальна, гормональна та антиоксидантна терапія.

5. Новітнім, проте ефективним методом у комплексному лікуванні даної патології є PRP-терапія, що має не лише протизапальний ефект, а й позитивний вплив на рецептивність ендометрія.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Проведення контрольованого рандомізованого дослідження серед пацієнток із пролікованим хронічним ендометритом та у контрольній групі із відсутністю даного захворювання. Метою дослідження буде порівняння частоти настання клінічних вагітностей серед цих двох груп жінок. Оскільки дані щодо настання імплантації після лікування даного хронічного запального процесу є суперечливими, то в подальшому потребують додаткового вивчення.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 13–22.
2. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? / K. Kitaya, T. Yamaguchi, T. Yasuo [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 76 (1-2). – P. 45–53.
3. Лызикова Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушенной репродуктивной функции у женщин / Ю. А. Лызикова // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2015. – С. 9–16.
4. Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія / В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, О. В. За-

будський, В. С. Ярмак // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 6 (102). – С. 16–21.

5. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *AJOG.* – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 602.

6. Гомблевская Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита : обзор литературы / Н. А. Гомблевская, Л. А. Марченко // *Проблемы репродукции.* – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 42–46.

7. 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 / Y. Q. Chen, R. L. Fang, Y. N. Luo, C. Q. Luo // *BMC Womens Health*. – 2016. – Vol. 16. – P. 60.
8. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 677–684.
9. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* – 2015. – Vol. 30. – P. 323–330.
10. Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis / C. Haggerty, S. Hillier, D. Bass, R. Ness // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 990–995.
11. Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A. Laganà [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 250–256.
12. Histology of micro polyps in chronic endometritis / L. Resta, M. Palumbo, D. Piscitelli [et al.] // *Histopathology*. – 2012. – Vol. 60 (4). – P. 670–674.
13. Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis / T. Yasuo, K. Kitaya // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23 (8). – P. 1136–1146.
14. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72 (4). – P. 386–391.
15. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. Zheng [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 16.
16. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity / K. Kitaya, T. Yasuo, Y. Tada [et al.] // *Histol Histopathol.* – 2014. – Vol. 29 (9). – P. 1113–1127.
17. Vaskivuo T. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and NF $\kappa$ B in human endometrial hyperplasia and carcinoma / T. Vaskivuo, F. Stenbäck, J. Tapanainen // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95 (7). – P. 1463–1471.
18. Vatansever H. S. Changed Bcl:Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility / H. S. Vatansever, S. Lacin, M. Ozbilgin // *Acta Histochem.* – 2005. – Vol. 107 (5). – P. 345–355.
19. Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, N. Nitsos [et al.] // *In Vivo*. – 2019. – Vol. 33 (2). – P. 515–521.
20. Стрелко Г. В. Клінічне значення хронічного ендометриу у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення / Г. В. Стрелко, В. В. Уланов // *Здоров'я жінки*. – 2018. – № 4 (130). – С. 92–97.
21. Ultrasonic and dopplerometric characteristics of chronic endometritis of women with infertility and miscarriage / E. Kozyreva, N. Tyurina, N. Andreeva [et al.] // *Electronic journal of General Medicine*. – 2019. – Vol. 16. – Article No: em108.
22. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій / С. В. Хміль, М. С. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, Н. Я. Чудійович // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2018. – № 4 (78). – С. 51–55.
23. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г. О. Кливленд, И. В. Ключаров, Р. А. Дзамуков, В. Н. Цибулькина // *Инновационные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 2. – № 4 (96).
24. Operative hysteroscopy versus vacuum aspiration for incomplete spontaneous abortion (HY-PER): study protocol for a randomized controlled trial / C. Huchon, M. Koskas, A. Agostini [et al.] // *Trials*. – 2015. – Vol. 16. – P. 363. doi: 10.1186/s13063-015-0900-1.
25. Носенко О. М. Діагностика хронічного ендометриу у пацієнок з безпліддям / О. М. Носенко, А. І. Саєнко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2014. – № 2. – С. 101.
26. Авраменко Н. В. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин / Н. В. Авраменко, И. Б. Гридина, Е. А. Ломейко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2015. – № 6 (93). – С. 93–97.
27. Кишакевич І. Т. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриу, вибір лікування / І. Т. Кишакевич, Н. В. Коцабин, В. В. Радченко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2017. – № 2 (34). – С. 24–27.
28. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2019. – N. 12 (3). – P. 266–270.
29. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності / Ю. В. Донська, Т. О. Лоскутова, Н. В. Сімонова, А. П. Петулько // *World science*. – 2018. – № 10 (38). – С. 28–32.
30. Дубницькая Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницькая, Т. А. Назаренко // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 06. – С. 25–28.
31. Чайка Г. В. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу / Г. В. Чайка, Л. В. Яремчук, А. О. Каретна // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2017. – Т. 21, № 1, ч. 2. – С. 306.
32. Пирогова В. І. Лікування хронічного ендометриу у жінок з безпліддям / В. І. Пирогова, І. В. Козловський, Л. І. Голота // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2014. – № 2. – С. 118.
33. Inflammation and vitamin D: the infection connection / M. Mangin, R. Sinha, K. Fincher // *Inflamm Res*. – 2014. – Vol. 63 (10). – P. 803–809.
34. Пирогова В. І. Терапія хронічного ендометриу у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу / В. І. Пирогова, С. О. Шурпак // *Здоров'я жінки*. – 2015. – № 6 (102). – С. 60–64.
35. Воронкова Н. М. Лікування хронічного ендометриу на етапі прегравідарної підготовки / Н. М. Воронкова // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2018. – № 4 (68). – С. 81.
36. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an *in vitro* study / T. Bielecki, T. Gazdzik, J. Arendt [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2007. – Vol. 89. – P. 417–420.
37. Cellular effects of platelet rich plasma: a study on HL-60 macrophage-like cells / J. Woodall, M. Tucci, A. Mishra, H. Benghuzzi // *Biomed. Sci. Instrum.* – 2007. – Vol. 43. – P. 266–271.
38. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. Marx // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2004. – Vol. 62. – P. 489–496.
39. Platelet-rich plasma in muscle healing / P. Borriero, A. D. Gianfrancesco, M. T. Pereira, F. Pigozzi // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2010. – Vol. 89. – P. 854–861.
40. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis / K. Akeda, H. S. An, M. Okuma [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol. 14. – P. 1272–1280.

## REFERENCES

1. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K., Nishiyama, R., Takaya, Y., Ishikawa, T., ..., & Yamada, H. (2016). Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 75 (1), 13-22.
2. Kitaya, K., Yamaguchi, T., Yasuo, T., Okubo, T., & Honjo, H. (2007). Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J. Reprod. Immunol.*, 76 (1-2), 45-53.
3. Lyzikova, Yu.A. (2015). Khronicheskiiy endometrit kak prichina narusheniy reproduktivnoy funktsii u zhenshchin [Chronic endometritis as a cause of reproductive dysfunction in women]. *Problemy zdorovia i ekologii – Problems of Health and Ecology*, 9-16 [in Russian].
4. Benyuk, V.O., Goncharenko, V.M., Zabudskiy, O.V., & Yarmak, V.S. (2015). Rol khronichnoho endometrytu v henezi hiperplastychnykh protsesiv endometrii [The role of chronic endometritis in the genesis of hyperplastic endometrial processes]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 6 (102), 16-21 [in Ukrainian].
5. Moreno, I., Cicinelli, E., Garcia-Grau, I., Gonzalez-Monfort, M., Bau, D., Vilella, F., ..., & Simon, C. (2018). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *AJOG*, 218 (6), 602.
6. Gombolevskaia, N.A., & Marchenko, L.A. (2012). Sovremennyye kriterii diagnostiki khronicheskogo endometrita (obzor literatury). [Modern criteria for the diagnosis of chronic endometritis (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy – Reproduction Problems*, 18 (1), 42-46 [in Russian].
7. Chen, Y.Q., Fang, R.L., Luo, Y.N., & Luo, C.Q. (2016). 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*, 16 (1), 60. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3.
8. Cicinelli, E., De Ziegler, D., Nicoletti, R., Colafoglio, G., Saliani, N., Resta, L., ..., & De Vito, D. (2008). Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*, 89, 677-684.
9. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., ..., & Resta, L. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, 30, 323-330.
10. Haggerty, C., Hillier, S., Bass, D., & Ness, R. (2004). Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin. Infect. Dis.*, 39, 990-995.
11. Puente, E., Alonso, L., Laganà, A.S., Ghezzi, F., Casarin, J., & Carugno, J. (2020). Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges. *Int. J. Fertil. Steril.*, 13 (4), 250-256.
12. Resta, L., Palumbo, M., Piscitelli, D., Grazia Fiore, M., & Cicinelli, E. (2012). Histology of micro polyps in chronic endometritis. *Histopathology*, 60 (4), 670-674.
13. Yasuo, T., & Kitaya, K. (2010). Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod. Pathol.*, 23 (8), 1136-1146.
14. Kitaya, K., Tada, Y., Hayashi, T., Taguchi, S., Funabiki, M., & Nakamura, Y. (2014). Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 72 (4), 386-391.
15. Wu, D., Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata K., ..., & Murakami, T. (2017). Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 15 (1), 16.
16. Kitaya, K., Yasuo, T., Tada, Y., Hayashi, T., Iwaki, Y., Karita, M., ..., & Yamada, H. (2014). Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histol. Histopathol.*, 29 (9), 1113-1127.
17. Vaskkivuo, T., Stenbäck, F., & Tapanainen, J. (2002). Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NFkappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*, 95 (7), 1463-1471.
18. Vatansever, H., Lacin, S., & Ozbilgin, M. (2005). Changed Bcl:Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility. *Acta Histochem.*, 107 (5), 345-355.
19. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Lazaros, L., Rapani, A., Pantou, A., ..., & Pantos, K. (2019). Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*, 33 (2), 515-521.
20. Strelko, G.V., & Ulanov, V.V. (2018). Klinichne znachennia khronichnoho endometrytu u zhinok zi znyzhenoiu vidpovidniu na stymuliaciu yaiechnykv u programi ekstrakorporalnogo zaplidnennia [Clinical value of chronic endometritis in women with reduced performance for stimulation of patients with extracorporeal program]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 4 (130), 92-97 [in Ukrainian].
21. Kozyreva, E., Tyurina, N., Andreeva, N., Marenkova, I., & Kuznetsova M. (2019). Ultrasonic and dopplerometric characteristics of chronic endometritis of women with infertility and miscarriage. *Electronic Journal of General Medicine*, 16. Article No: em108.
22. Khmil, S.V., Khmil, M.S., Drozdovska, Yu.B., & Chudiovych, N.Ya. (2018). Efektyvnist isterorezektoskopii u zhinok z bezpliddiam na foni leiomiomy matky v prohramakh dopomizhnykh reproduktivnykh texnologii [Efficiency of hysteroscopy in women with infertility in the background of uterine leiomyomas in the programs of assisted reproductive technologies]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*, 4 (78), 51-55 [in Ukrainian].
23. Klivlend, G.O., Klyucharov, I.V., Dzamukoov, R.A., & Tsibulkina, V.N. (2016). Aktualnyye voprosy diagnostiki khronicheskogo endometrita [Topical issues in the diagnosis of chronic endometritis]. *Innovatsionnyye tekhnology v meditsine – Innovative Technologies in Medicine*, 2, 4 (96) [in Russian].
24. Huchon, C., Koskas, M., Agostini, A., Akladios, C., Aloini, S., Bauville, E., ..., & Fauconnier, A. (2015). Operative hysteroscopy versus vacuum aspiration for incomplete spontaneous abortion (HY-PER): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 363. doi: 10.1186/s13063-015-0900-1.
25. Nosenko, O.M., & Saenko, A.I. (2014). Diahnostyka khronichnoho endometrytu u patsientok z bezpliddiam [Diagnosis of chronic endometritis in patients with no-cause]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 2, 101 [in Ukrainian].
26. Avramenko, N.V., Gridina, I.B., Lomeyko, E.A. (2015). Khronicheskiiy endometrit kak faktor narusheniya reproduktivnogo zdorovia zhenshchin [Chronic endometritis as a factor in the reproductive health of women]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 6 (93), 93-97 [in Russian].

27. Kyshakevych, I.T., Kotsabin, N.V., & Radchenko, V.V. (2017). Endometrii u fokusi uvahy hinekoloha: rol histeroskopii ta imunohistokhimii v diahnozytsi khronichnoho endometriyu. vybir likuvannia [Endometrium in the focus of the respect of the gynecologist: the role of the hysteroscopy and the immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis, the vibration of the patient]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive endocrinology*, 2 (34), 24-27 [in Ukrainian].
28. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*, 12 (3), 266-270.
29. Donska, Yu.V., Loskutova, T.O., Simonova, N.V., & Petulko, A.P. (2018). Optymizatsiia likuvannia zhinok z khronichnym endometrytom yak rezerv pidvyshchennia fertylnosti [Optimization of life with chronic endometritis as a reserve of fertility]. *WORLD SCIENCE*, 10 (38), 28-32 [in Ukrainian].
30. Dubnitskaya, L.V., & Nazarenko, T.A. (2007). Khronicheskii endometrit: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [Chronic endometritis: possibilities for diagnosis and treatment]. *Consilium Medicum*, 06, 25-28 [in Russian].
31. Chayka, G.V., Yaremchuk, L.V., Karetna, A.O. (2017). Optymizatsiia likuvannia ta reabilitatsii reproduktyvnoi funktsii zhinok z hiperplaziieiu endometrii na tli zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho tazu [Optimization of treatment and rehabilitation of reproductive function of women with endometrial hyperplasia on the background of pelvic inflammatory diseases] *Visnik Vinnitskoho natsionalnoho medychnoho universytetu – Bulletin of the Vinnitsa National Medical University*, 2 (21), 306 [in Ukrainian].
32. Pyrohova, V.I., Kozlovskiy, I.V., & Holota, L.I. (2014). Likuvannia khronichnoho endometrytu u zhinok z bezpliddiam [Treatment of chronic endometritis in women with infertility]. *Aktualni pitannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 118 [in Ukrainian].
33. Mangin, M., Sinha, R., & Fincher, K. (2014). Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Res.*, 63 (10), 803-809.
34. Pyrohova, V.I., & Shurpiak, S.O. (2015). Terapiia khronichnoho endometrytu u zhinok z porushenniamy reproduktyvnoho zdorovia z pozytsii podolannia oksydatyvnoho stresu [Therapy of chronic endometritis in women with reproductive health disorders from the standpoint of overcoming oxidative stress]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 6 (102), 60-64 [in Ukrainian].
35. Voronkova, N.M. (2018). Likuvannia khronichnoho endometrytu na etapi prehravidarnoi pidhotovky [Treatment of chronic endometritis at the stage of pregravid preparation]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryнна khirurgiia – Clinical Endocrinology and Endocrine History*, 4 (68), 81 [in Ukrainian].
36. Bielecki, T.M., Gazdzik, T.S., Arendt, J., Szczepanski, T., Król, W., & Wielkoszynski, T. (2007). Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an *in vitro* study. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 89, 417-420.
37. Woodall, J., Tucci, M., Mishra, A., & Benghuzzi, H. (2007). Cellular effects of platelet rich plasma: a study on HL-60 macrophage-like cells. *Biomed. Sci. Instrum.*, 43, 266-271.
38. Marx, R. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 62, 489-496.
39. Borrione, P., Gianfrancesco, A.D., Pereira, M.T., & Pigozzi, F. (2010). Platelet-rich plasma in muscle healing. *Am J. Phys. Med. Rehabil.*, 89, 854-861.
40. Akeda, K., An, H.S., Okuma, M., Attawia, M., Miyamoto, K., Thonar, E.J.-M.A., ..., & Masuda, K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. (2006). *Osteoarthritis Cartilage*, 14, 1272-1280.

Отримано 25.11.19