

ОБЗОРЫ

УДК 618.145

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ**Борщенко И.Н., Петров Ю.А., Аллахьяров Д.З.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Хронический эндометрит (ХЭ) может полностью воспрепятствовать реализации репродуктивных планов женщины. Воспалительный процесс нарушает децидуализацию в соответствующий период менструального цикла, что создает условия, при которых невозможна нормальная имплантация и возникают бесплодие, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт, привычное невынашивание, преэклампсия, безуспешны попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С учетом нынешней демографической ситуации в России проблема становится особенно актуальной. Диагностическая ценность применяющихся методов исследования различна. Наиболее информативными являются иммуногистохимическое исследование и гистероскопия. Однако изолированное использование одного из этих методов для постановки диагноза представляется спорным. Доказано, что ХЭ отличается визуальным многообразием эндоскопических проявлений, при этом некоторые характерные признаки могут отсутствовать. Наибольшее количество ложноотрицательных результатов получено при использовании эхографии. ХЭ успешно лечится при правильно подобранной терапии в зависимости от диагностированного макротипа. В большинстве случаев антибактериальная терапия способствует устранению воспалительного процесса. Данный обзор акцентирует внимание на процессах, которые происходят при ХЭ, и объясняет проблемы, связанные с безуспешной диагностикой.

Ключевые слова: хронический эндометрит, гистероскопия, децидуализация, имплантация, бесплодие, невынашивание

REPRODUCTIVE HEALTH IN CHRONIC ENDOMETRITIS**Borshchenko I.N., Petrov Yu.A., Allakhyarov D.Z.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Chronic endometritis (CE) can completely prevent the implementation of a woman's reproductive plans. The inflammatory process disrupts decidualization during the corresponding period of the menstrual cycle, which leads to conditions under which normal implantation is not possible and infertility, undeveloped pregnancy, spontaneous abortion, habitual miscarriage, preeclampsia, unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF) occur. Given the current demographic situation in Russia, the problem is becoming especially urgent. The diagnostic value of the applied research methods is different. The most informative are immunohistochemical examination and hysteroscopy. However, the isolated use of one of these methods for making a diagnosis is controversial. It is shown that HE is distinguished by a visual variety of endoscopic manifestations, while some characteristic signs may be absent. The largest number of false-negative results was obtained using echography. HE is successfully treated with the right therapy, depending on the diagnosed macrotype. In most cases, antibacterial therapy helps to eliminate the inflammatory process. This review focuses on the processes that occur in CE, and explains the problems associated with unsuccessful diagnosis.

Keywords: chronic endometritis, hysteroscopy, decidualization, implantation, infertility, miscarriage

Хронический эндометрит (ХЭ) – это стойкое воспалительное заболевание слизистой оболочки эндометрия, нарушающее децидуализацию в фазе «имплантационного окна». Чаще всего ХЭ протекает бессимптомно либо с такими клиническими проявлениями, как аномальное маточное кровотечение, диспареуния, тазовые боли и лейкорея. Соответственно, из-за отсутствия жалоб пациента заболевание может быть упущено из внимания в клинической практике [1, 2]. Диагностика данного заболевания часто представляет сложность из-за многообразия объективных клинических признаков. Диагностическая ценность применяющихся методов исследования различна, встречаются ложноотрицатель-

ные результаты. По этим причинам распространенность данного заболевания остается неизвестной. Установлено, что нарушение децидуализации, которое влечет за собой снижение восприимчивости эндометрия к бластоцисте, приводит к бесплодию, безуспешности попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), привычному невынашиванию беременности и преэклампсии [3–5].

Цель работы: анализ результатов современных исследований, посвященных изучению характеристик морфологических проявлений и нарушений функции эндометрия при разных типах ХЭ, сравнению диагностической ценности разных методов диагностики.

В клинической практике распространено использование гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата эндометрия, при которых определяют наличие плазмоцитарной инфильтрации стромы. Однако изолированное применение только лишь этих методов для постановки диагноза является спорным ввиду того, что современные исследования опровергают факт постоянного присутствия плазматических клеток в воспалительном процессе [6]. На сегодняшний день также существуют данные, подтверждающие наличие плазмочитов в строме эндометрия фертильных женщин. В проспективном исследовании Liu, Yingyu et al. постановка диагноза основана на подсчете плазматических клеток в единице площади ткани. В данном случае предложен максимальный предел нормального референсного диапазона, составляющий 5,15 клетки CD138 + / 0,1 мм². Значения основаны на диагностике биоптата эндометрия фазы «имплантационного окна» когорты, состоящей из 40 женщин, родивших как минимум одного живого ребенка в течение предыдущих 2 лет; 95-й перцентиль именно этих результатов был использован для определения пределов нормы. Однако объем выборки этой группы признан авторами как возможное ограничение исследования [7].

Наличие плазмочитов может свидетельствовать о непрерывном иммунном ответе на определенные антигены или вещества. К наиболее распространенным бактериям, вызывающим ХЭ, относятся *C. trachomatis*, *Enterococcus*, *E. coli*, *G. vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *M. hominis*, *N. gonorrhoeae*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* [8]. Moreno, Inmaculada et al. выявили, что стрептококки при ХЭ присутствуют гораздо чаще, чем другие патогены, ассоциируемые с данным заболеванием, при этом *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* были обнаружены с наименьшей частотой и не во всех протестированных образцах. В данном исследовании была проанализирована бактериальная ДНК биоптата эндометрия 113 пациентов с установленным ХЭ при помощи ПЦР в реальном времени [8]. В исследовании Liu, Yingyu et al. наиболее многочисленными представителями микробиоты группы с ХЭ оказались *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella* и *Anaerococcus* в сравнении с группой без ХЭ. Авторы также отметили весомую роль *Lactobacillus*, способных производить перекись водорода и молочную кислоту, препятствуя этим заселению эндометрия патогенными микроорганизмами. Исследование подтвердило, что *Lactobacillus* являются самыми много-

численными микроорганизмами здорового эндометрия, но их представительство гораздо меньше при ХЭ [9]. Среднее относительное содержание *Lactobacillus* в образцах эндометрия группы бесплодных пациентов с установленным ХЭ (n = 12) оказалось в 42,7 раза ниже, чем в группе бесплодных пациентов без ХЭ (n = 118) (1,89% против 80,7%, критерий Манна–Уитни, P = 0,034); наблюдалась отрицательная корреляция между *Lactobacillus* и каждым из *Anaerococcus*, *Finegoldia* и *Gardnerella*, ассоциируемыми с преждевременными родами и бактериальным вагинозом [9]. Авторы другого исследования [10], результаты которого противоречат представленным выше данным, отмечают весомую роль способа сбора проб для анализа, предполагая этот фактор влияющим на результаты диагностики, а именно – при трансвагинальном способе сбора биологического материала возможна контаминация инструментария вагинальными лактобактериями. Winters, Andrew D et al. выяснили, что лактобактерии не являются доминирующими представителями резидентной микробиоты здорового эндометрия. При помощи секвенирования данный микроорганизм был обнаружен в 3 из 13 проб, полученных из средней трети эндометрия после гистерэктомии, выполненной по причине миомы. Однако авторы выразили сомнения относительно восприятия данной микробиоты как нормальной, учитывая наличие миомы [10]. Поэтому роль и количество лактобактерий в резидентной микробиоте здорового эндометрия на сегодняшний день остаются невыясненными.

Известно, что факторами, предрасполагающими к возникновению хронического эндометрита, являются искусственное прерывание беременности и длительное непрерывное использование внутриматочных средств (ВМС) сроком более 60 месяцев [11, 12]. Эти данные отражены в исследовании Ю.А. Петрова, в котором были проанализированы соскобы слизистой оболочки матки 638 женщин, применявших инертные ВМС в течение 3 месяцев – 12 лет. Картина эндометрия при внутриматочной контрацепции 6,9% женщин оценена как хронический неспецифический эндометрит. Частота ХЭ возростала в 2–3 раза при использовании ВМС в течение 5–12 лет. Диагноз был установлен на основе морфологических признаков ХЭ – при наличии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных и плазматических клеток, а также наличии склеротических изменений в стенках сосудов, фиброзировании стромы и т.д. [12].

Одним из наиболее информативных методов диагностики является гистероскопия, однако ХЭ отличается визуальным многообразием эндоскопических проявлений, при этом некоторые характерные признаки могут отсутствовать, что тоже может затруднять постановку диагноза. Более раннее ретро- и проспективное исследование определило частоту встречаемости разных эндоскопических характеристик среди трех макротипов – гипопластического, гиперпластического и смешанного. В исследовании принимали участие пациенты с ранними репродуктивными потерями (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, искусственный аборт, неудачи ЭКО) сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства. Результаты ретроспективного гистероскопического анализа когорты с установленным ХЭ ($n = 160$), экстраполированные на когорту с ранними репродуктивными потерями и различной частотой ХЭ в проспективном исследовании ($n = 390$), привели к выводу о том, что диагностическая ценность изолированной гистероскопической оценки сомнительна для всех эндоскопических вариантов ХЭ. Выявление гипопластического типа оказалось наиболее затрудненным. Ретроспективный анализ выявил следующую визуальную характеристику ХЭ. При гиперпластическом варианте слизистая бледно-розовая, равномерной окраски, но неравномерно гипертрофированная (62%), сосудистый рисунок не выражен. Отек стромы визуализировался в наибольшей степени в сравнении с остальными эндоскопическими вариантами – у трети (32%), что в 2 раза чаще, чем при смешанном макротипе, и в 3 раза – при гипопластическом (14,3%). Очаговая или диффузная гиперемия диагностировалась несколько реже – в 1,5 раза в сравнении со смешанным вариантом (46% и 61,3% соответственно), тогда как ее комбинация с отеком стромы позволяла диагностировать ХЭ практически у каждой второй больной (54%) с гиперпластическим макротипом. Наиболее диагностически значимым оказалось сочетание отека стромы, гиперемии слизистой и микрополипов (отмечалось у подавляющего большинства (82%)), выступающее своеобразной «визитной карточкой» данного эндоскопического варианта.

При гипопластическом варианте эндоскопическая визуализация давала наиболее однозначную в сравнении с остальными макротипами картину: бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая определялась практически у каждой второй женщины с ХЭ (45,7%), неравномерная толщи-

на с преобладанием истонченного эндометрия – более чем у половины (57,1%). Эпизоды отека стромы визуализировались в наименьшей степени – лишь у каждой седьмой (14,3%), его комбинация с гиперемией слизистой – у каждой шестой (17,1%), однако, в целом, сосудистый рисунок был не выражен, вплоть до отсутствия его местами – у четверти (22,8%). Внутриматочные синехии диагностировались практически у двух третей (62,9%) пациенток, в 2 раза чаще, чем при смешанном макротипе (26,7%), и в 6 (10%) – при гиперпластическом, определяя принадлежность к гипопластическому варианту ХЭ.

При смешанном типе слизистая бледно-розовая, неравномерной окраски (49,4%) и толщины (77,3%), с чередованием неизмененных участков эндометрия с участком истонченного, с выраженным сосудистым рисунком эндометрия. Очаговая или диффузная гиперемия слизистой определялась практически у двух третей (61,3%), в равной степени с полиповидными разрастаниями эндометрия (62,7%), однако комбинация микрополипов с отеком стромы и гиперемией слизистой фигурировала несколько чаще (74,7%).

Частота внутриматочных синехий в проспективном исследовании оказалась наибольшей при гипопластическом варианте ХЭ – у четверти (28,9%), тогда как при остальных эндоскопических вариантах – в 3 раза реже (в среднем 8,3%). Полип эндометрия (или очаговая гиперплазия эндометрия) был обнаружен в каждом десятом случае (в среднем в 10,3%) и фигурировал только при смешанном и гиперпластическом вариантах [13].

Cicinelli, Ettore et al. предложили еще один гистероскопический критерий для постановки диагноза ХЭ – геморрагические пятна. Данный признак встречается у пациенток с ХЭ как самостоятельно, так и в сочетании с другими патологическими изменениями. Авторы рассматривают хронический воспалительный процесс как причину повреждения сосудов [14]. Bouet, Pierre-Emmanuel et al. добавили, что гиперемия эндометрия может сопровождаться появлением единичных или множественных диффузных мелких белых участков [15].

Диагностика ХЭ усложнена не только многообразием своих проявлений, но и отсутствием надежной информативности некоторых методов. Проспективное исследование [6] выявило сомнительную диагностическую ценность эхографии (колеблется в пределах 81,2–83,1%), о чем свидетельствуют ложноотрицательные результаты: с помощью этого метода не всегда можно

распознать наличие изменений слизистой оболочки, полипы и синехии, которые иногда способны визуализироваться при помощи гистероскопии. Возможности гистероскопического метода оказались более информативными, его диагностическая ценность составила 87,5–94,2%. Более высокая чувствительность гистероскопии в сравнении с эхографией подтверждается также другими исследованиями [16]. Однако ХЭ может быть «замаскирован» внутриматочными спайками и визуально не измененной слизистой оболочкой, которые не удается визуализировать. Данный факт подтверждается результатами гистологического исследования, при котором удалось выявить очаговый фиброз стромы, микрополипы, а также очаговую и диффузную воспалительную инфильтрацию стромы лимфоцитами. Также при гистологическом исследовании были выявлены случаи отсутствия плазмоцитарной инфильтрации – признак, которым часто руководствуются при постановке диагноза. Иммуногистохимическое исследование, направленное на выявление маркера плазмочитов – CD 138, проявило наибольшую информативность, с его помощью удалось выявить плазмочиты в тех локализациях, где гистологический метод был бессилён и присутствовала неполная картина ХЭ [6]. Эти данные согласуются с результатами других работ, в которых подтверждается максимальная информативность иммуногистохимического исследования в сравнении с другими методами диагностики [7, 15]. Важно отметить, что фаза менструального цикла и толщина биоптата значительно влияют на результат данного метода: в 15% образцов в секреторной фазе плазматические клетки присутствуют лишь в базальном слое, который может быть упущен в процессе биопсии [17].

ХЭ препятствует децидуальному преобразованию эндометрия в фазу «имплантационного окна». Нарушения секреторных преобразований проявляются в виде поздней стадии фазы пролиферации, гипофункции эндометрия или дисхронизма пролиферации – неполноценной фазы секреции с асинхронным развитием желез в стадии поздней пролиферации и начала ранней секреции. Поздняя стадия фазы пролиферации на 21–22-й день менструального цикла характерна только для гиперпластического типа, гипофункциональный эндометрий в этот же период возможен только при гипопластическом типе ХЭ. Дисхронизм пролиферации эндометрия встречается как при гиперпластическом, так и при гипопластическом типах, однако гораздо реже, чем поздняя стадия пролиферации или гипофункция [18].

Децидуализация эндометрия – крайне важный процесс для имплантации и нормального развития беременности, в его основе лежит дифференцировка стромальных клеток в другой тип клеток, являющийся терминальным и изначально генетически запрограммированным. Этот процесс осуществляется подавлением генов, участвующих в провоспалительной реакции и препятствующих тканевой инвазии, а также повышением экспрессии генов, ответственных за клеточную пролиферацию и толерантность к антигенам плода [19]. Таким путем происходит мезенхимально-эпителиальная трансформация: под влиянием эстрадиола, прогестерона и множества других факторов мезенхимальные клетки стромы эндометрия приобретают эпителиоидные характеристики – расширенную цитоплазму, шероховатый эндоплазматический ретикулум, который необходим для интенсивной секреции, округлые ядра; повышается экспрессия белков, участвующих в усилении межклеточных коммуникаций, реорганизуется актиновый цитоскелет. В итоге клетки становятся более восприимчивыми к бластоцисте, процессы способствуют инвазии [20]. Установлено, что при ХЭ начинает преобладать обратный процесс – эпителиально-мезенхимальная трансформация, которая характеризуется потерей межклеточных контактов, утратой полярности эпителиальных клеток и приобретением подвижности, свойственной мезенхимальным клеткам [21]. Эти переходные явления сопровождаются изменением экспрессии белков, характерных для эпителиальных и мезенхимальных клеток. Е-кадгерин участвует в межклеточных контактах между эпителиоцитами, используется в качестве маркера данного вида клеток [22], в то время как N-кадгерин является мезенхимальным маркером [20]. Известно, что при ХЭ экспрессия Е-кадгерина может быть снижена, в то же время экспрессия N-кадгерина, наоборот, повышена, что подтверждает преобладание эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Детальное подтверждение нарушений децидуализации, проявляющихся при ХЭ, представило исследование D. Wu, F. Kimura, L. Zheng et al., в котором наблюдалась функция культуры стромальных клеток эндометрия периода «имплантационного окна» 9 пациенток с установленным ХЭ и 8 пациенток без ХЭ. Выяснилось, что при ХЭ значительно снижены секреция и экспрессия мРНК маркеров децидуализации – пролактина и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) [2]. Пролактин стимулирует рост и инвазию

трофобласта, способствует иммунотолерантности, подавляет экспрессию провоспалительного цитокина IL-6, ингибирует 20 α -гидроксистероиддегидрогеназу – фермент, катаболизирующий прогестерон. ИФР-1 стимулирует инвазию трофобласта, секретируется вместе с пролактином децидуализованными клетками [20]. В образцах с ХЭ с помощью иммуногистохимического окрашивания была установлена повышенная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, в то же время было выявлено значительное увеличение количества стромальных клеток в результате гормональной индукции децидуализации *in vitro*. Данный факт отражает нарушение ответа стромальных клеток на выработку прогестерона, а именно снижение потенциала дифференцировки при высокой активности пролиферации под влиянием эстрадиола. Особенно многочисленными оказались стромальные клетки в тех биоптатах, в которых концентрация пролактина и ИФР-1 была минимальной либо эти маркеры децидуализации отсутствовали. Этот результат согласуется с исследованием, представленным в данном обзоре ранее, где была установлена поздняя стадия фазы пролиферации на 21–22-й день менструального цикла при гиперпластическом типе хронического эндометрита [18]. Таким образом, подтверждается нарушение восприимчивости эндометрия к бластоцисте. В дополнение к этим данным установлено, что при ХЭ повышена экспрессия ядерного маркера пролиферации клеток Ki-67 в эпителиальных клетках и строме, а также повышена экспрессия генов, препятствующих апоптозу, – BCL2 и BAX, что отражает пролиферативные процессы эндометрия в период секреторной фазы [23]. Данные о гипофункции эндометрия согласуются с результатами другого исследования, в котором отмечены склероз сосудов микроциркуляторного русла, дистрофически-атрофические поражения клеток базального и железистого слоев, отражающие интенсивность апоптоза. Наиболее часто эти изменения встречались именно при гипопластическом типе (85,1%), реже – при смешанном типе (37,9%) [6]. Длительное течение ХЭ, сопровождающееся фиброзом с воспалительной инфильтрацией, грозит нарушением архитектоники слизистой оболочки, что тоже приводит к проблемам репродуктивного здоровья.

Важно отметить, что при реализации комплексного и дифференцированного подхода, который требуется для каждого конкретного эндоскопического макротипа ХЭ, удается успешно восстановить нормаль-

ную функцию эндометрия. Наиболее затрудненной может оказаться диагностика гипопластического типа, лечение в данном случае требуется более длительное с неоднократными курсами процедур, направленными на улучшение микроциркуляции в эндометрии (пелоидотерапия, физиолечение, ангиоактивные препараты, метаболический курс) [10]. В большинстве случаев антибактериальная терапия способствует устранению воспалительного процесса. Доказано, что лечение антибиотиками повышает частоту наступления беременности (ОШ 4,02), нормально развивающихся беременностей/живорождений (ОШ 6,81), способствует успешной имплантации при ЭКО (ОШ 3,24) [24].

Заключение

ХЭ препятствует децидуальному преобразованию эндометрия в фазу «имплантационного окна», что в дальнейшем нарушает имплантацию и способно явиться причиной бесплодия и осложнений беременности, но данное заболевание может быть не выявлено различными методами диагностики из-за многообразия проявлений. Наиболее информативными представляются иммуногистохимическое исследование и гистероскопия в сравнении с другими методами диагностики ХЭ. Однако изолированное исследование одного из этих методов для постановки диагноза является спорным: имеются данные о случаях наличия плазмочитов в эндометрии фертильных женщин и постоянном присутствии плазмочитарной инфильтрации при воспалительном процессе; ХЭ отличается визуальным многообразием эндоскопических проявлений, при этом некоторые характерные признаки могут отсутствовать, что тоже может затруднять постановку диагноза. Наибольшее количество ложноотрицательных результатов получено при использовании эхографии.

Список литературы

1. Buzzaccarini G. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J. Assist Reprod Genet.* 2020. Vol. 37 (12). P. 2897–2911.
2. Wu D., Kimura F., Zheng L. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. Vol. 15 (1). P. 16.
3. Kuroda K., Horikawa T., Moriyama A. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun Inflamm Dis.* 2020. Vol. 8 (4). P. 650–658.
4. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. 2016. № 2. С. 35–39.
5. Garrido-Gómez T. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J. Obstet Gynecol.* 2020. Vol. S0002-9378(20). P. 31130–31133.

6. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92. № 4. С. 522–525.
7. Liu Y., Chen X., Huang J. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018. Vol. 109 (5). P. 832–839.
8. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J. Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 218 (6). P. 602–616.
9. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. 2011. № 4. С. 44–50.
10. Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep*. 2019. Vol. 9 (1). P. 9905.
11. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: автореф. ...канд. мед. наук. Краснодар, 1984. 18 с.
12. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В. Состояние эндометрия при внутриматочной контрацепции // Вопросы охраны материнства и детства. 1988. Т. 33. № 3. С. 59–62.
13. Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа // Медицинский вестник Юга России. 2015. № 4. С. 71–75.
14. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril*. 2019. Vol. 112 (1). P. 162–173.
15. Bouet P.E., Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105 (1). P. 106–110.
16. Di Spiezio Sardo A. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016. Vol. 22 (4). P. 479–496.
17. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J. Fertil Steril*. 2020. Vol. 13 (4). P. 250–256.
18. Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23764> (дата обращения: 28.07.2021).
19. Ng S.W., Norwitz G.A., Pavlicev M., Tilburgs T., Simón C., Norwitz E. Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health. *Int J. Mol Sci*. 2020. Vol. 21 (11). P. 4092.
20. Owusu-Akyaw A., Krishnamoorthy K., Goldsmith L.T., Morelli S.S. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019. Vol. 25 (1). P. 114–133.
21. Ishida M. Induction of the epithelial-mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients. *PLoS One*. 2021. Vol. 16 (4). P. 775.
22. Barriere G., Fici P., Gallerani G., Fabbri F., Rigaud M. Epithelial Mesenchymal Transition: a double-edged sword. *Clin Transl Med*. 2015. Vol. 4. P. 14.
23. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J. Reprod Immunol*. 2016. Vol. 75 (1). P. 13–22.
24. Vitagliano A. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018. Vol. 110 (1). P. 103–112.