

# Новые возможности терапии хронического эндометрита

**В. Е. Балан**, д.м.н., проф.

**В. В. Овчинникова**, к.м.н.

**Е. В. Тихомирова**, к.м.н.

**А. В. Лапина**, врач акушер-гинеколог

**Е. М. Панина**, врач акушер-гинеколог

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

## *New possibilities of chronic endometritis therapy*

V. E. Balan, V. V. Ovchinnikova, E. V. Tikhomirova, A. V. Lapina, E. M. Panina

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

### Резюме

**Хронический эндометрит может быть причиной различных нарушений репродуктивной функции в виде бесплодия, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий, привычного невынашивания беременности. Современная диагностика и современная терапия воспалительного процесса в эндометрии являются важным этапом в профилактике репродуктивных потерь.**

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности, рекомбинантный интерлейкин-2.

### Summary

**Chronic endometritis can cause different reproductive pathologies as infertility, ART failures and recurrent pregnancy loss. Current diagnostics and the treatment of endometrial inflammation is a serious step in the prevention of reproduction failures.**

**Key words:** chronic endometritis, endometrium, infertility, recurrent pregnancy loss, recombinant interleukin-2.

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) — клиничко-морфологический воспалительный синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецептивности [9, 15, 16, 17].

Хронический эндометрит (ХЭ) как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 году. Это заболевание развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Максимальная частота ХЭ приходится на возрастную группу 26–35 лет, т.е. на наиболее важный возрастной интервал в реализации репродуктивной функции [9, 15, 16, 17, 18].

В 1950–60-х годах, основываясь на знаниях о циклических процессах десквамации и регенерации эндометрия, полагали, что в воспалительный процесс эндометрия вовлекается только его функциональный слой и в связи с этим ставили под сомнение возможность существования ХЭ. Как самостоя-

тельная нозологическая форма ХЭ наиболее детально охарактеризован в 1975 году в работах Б. И. Железнова и Н. Е. Логиновой [4, 7]. Ими было показано, что к постоянным морфологическим признакам ХЭ следует относить очаговую или диффузную инфильтрацию стромы эндометрия преимущественно плазматическими и лимфоидными клетками, а также очаговый фиброз стромы эндометрия, который в некоторых случаях выражался в значительном фиброзировании обширных участков, главным образом, глубоких слоев эндометрия. В воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой слизистой оболочки полости матки, что подтверждает существование ХЭ в качестве самостоятельной нозологической формы. С этого времени ХЭ был введен в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти IX пересмотра. N 71. Воспалительные болезни матки, кроме шейки. Включены: эндо- и миометрит, метрит, пиометра, абсцесс матки... N 71.1. Хронические воспалительные болезни матки.

ХЭ — морфологический синдром, включающий обязательное наличие плазматических клеток [17], стромального отека и воспалительных лимфоидных инфильтратов [21, 33, 42, 43]. В настоящее время ХЭ рассматривается как клиничко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецепторного аппарата [4, 17, 18, 28].

Распространенность ХЭ окончательно не изучена и колеблется от 0,8 до 66% [21, 27, 42, 43], составляя в среднем 15%. По данным А. В. Шуршалиной (2007), доля пациенток с ХЭ среди всех госпитализированных гинекологических больных в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова Минздрава России за 10 лет составляет 1,7–3,3% [17]. Однако по результатам морфологического исследования биоптата эндометрия эта патология превышает показатели, описанные выше, и составляет от 2,3 до 19,2% [3, 14, 15, 17, 18, 22].

Наиболее высокие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности (ПНБ): 33,5–86,7% [42, 43, 13]. Верификация ХЭ представляет значительные трудности, так как заболевание часто протекает бессимптомно или под маской другой гинекологической патологии. Даже симптоматическое воспаление на уровне эндометрия может оставаться недиагностированным, если не проводится морфологическое исследование соскоба эндометрия [21].

Ведущими факторами риска развития ХЭ остаются инфекционные поражения шейки матки и влагалища, бактериальный вагиноз (БВ), нарушения местного и общего иммунитета, широко используемые внутриматочные вмешательства (искусственные аборт, диагностические выскабливания [ДВ] эндометрия и др.), воспалительные осложнения после родов и абортов [24, 30].

Четкие клинические проявления ХЭ до сих пор не выделены. В 9–38% случаев ХЭ протекает бессимптомно [18, 41, 47] или атипично. При типичном течении заболевания ХЭ сопровождается рядом клинических проявлений: аномальными маточными кровотечениями (АМК), тазовой болью, диспареунией, обильными белями серозного и серозно-гноевидного характера [13, 28, 30, 33]. Ряд авторов в 50–56% случаев отмечают болевой синдром [30, 33]. Однако перечисленные симптомы не специфичны, так как могут встречаться при различной гинекологической патологии. Особую роль ХЭ играет в генезе бесплодия, невынашивания беременности, преждевременных родов. Отмечено, что в программах ЭКО имплантация у пациенток с ХЭ ниже, чем в контрольной группе [19, 39, 40, 42, 43].

Согласно традиционным взглядам, пусковым механизмом развития ХЭ является персистенция в эндометрии условно патогенных аэробно-анаэробных микроорганизмов, частота выявления которых при морфологически подтвержденном ХЭ достигает 58,0–77,5% [13, 25, 26, 41].

При этом абсолютные патогены крайне редко достигают верхнего отдела полового тракта [26, 41], что связано с ранней их диагностикой и своевременным эффективным лечением.

В настоящее время сформировались два диаметрально противоположных взгляда на роль инфекционного фактора в генезе ХЭ.

Дискутируется вопрос о стерильности полости матки у здоровых женщин. Часть авторов полагают, что слизистая оболочка полости матки у небеременных женщин является стерильной [20, 44, 46, 49]. Сторонники другой точки зрения считают, что слизистая оболочка матки не может быть стерильной, так как она непрерывно подвергается воздействию различных микроорганизмов из нижних отделов полового тракта [31].

В настоящее время ведущую роль в генезе заболевания отводят условно патогенным микроорганизмам (УПМ): факультативным и облигатно-анаэробным микроорганизмам, а также микроаэрофилам.

На начальном этапе воспаления происходит активация нейтрофилов и макрофагов, увеличивается синтез цитокинов, активных форм кислорода перекиси водорода, происходит деградация внеклеточного матрикса протеолитическими ферментами. Нарушение микроциркуляции и склеротические процессы в зоне повреждения приводят к развитию ишемии и гипоксии ткани, что, в свою очередь, активизирует процессы склерозирования и ангиогенеза [9]. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы приводит к развитию аутоиммунных реакций, что еще больше усугубляет повреждение тканей [9]. При хронизации процесса увеличивается экспрессия хемокинов CXCL1, CXCL13 и молекул адгезии (селектин Е), под воздействием чего происходит миграция В-лимфоцитов из кровотока и их дифференцировка *in situ* в плазматические клетки [7]. При хроническом эндометрите повышается активность матриксных металлопротеиназ, а также изменяется локальная экспрессия эстрогеновых

и прогестероновых рецепторов в эндометрии, что вносит свою лепту в характерные для данного состояния репродуктивные нарушения [21].

Первой линией защиты от инфицирования являются эффекторы врожденного иммунитета, обеспечивающие своевременное выявление чужеродных инфекционных агентов и их быструю элиминацию за счет формирования локальной воспалительной реакции с последующей репарацией поврежденной ткани, что необходимо для предотвращения генерализации инфекции [37].

Длительная микробная инвазия в эндометрии вызывает резкий клеточный дисбаланс: увеличенное содержание киллерных клеток, снижение Т-супрессоров, изменение соотношения между провоспалительными и регуляторными цитокинами [17, 35, 36]. Интересной является роль интерлейкинов вообще и интерлейкина-2, особенно в реализации воспалительного процесса. Интерлейкин-2 (Interleukin-2, IL-2) — белок, который является ростовым фактором лимфоцитов, стимулирующим их пролиферацию, и медиатором иммунитета. Интерлейкин-2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Он вырабатывается активированными CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, Т- и В-клетками, лейкоцитарными клетками, лимфоцитарными активированными киллер-клетками и натуральными киллер-клетками. Интерлейкин-2 вызывает антигенную неспецифическую пролиферацию всех популяций Т-лимфоцитов и является фактором роста киллерных клеток, поэтому играет большую роль в противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. Биологическая функция IL-2 заключается в стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов, индукции синтеза ими гамма-интерферона, обеспечения их дифференцировки. Совместно с гамма-интерфероном он усиливает секрецию IgM и Ig G. Это позволяет усилить защиту организма от инфекционных заболеваний путем запуска только тех клеток, которые активны в отношении микроорганизмов и вирусов.

## Лечение хронического эндометрита

Большинство отечественных ученых сходятся во мнении о целесообразности проведения комплексной двухэтапной терапии ХЭ [3, 10, 11, 12, 14, 18]. Первый этап заключается в элиминации инфекционного агента из эндометрия, что достигается назначением антибиотиков широкого спектра действия, главным образом направленных против УПМ.

В отечественной литературе представлены исследования, в которых совместно с комплексной терапией (АБ, гормональная терапия, антиагреганты, НПВС) назначался препарат, созданный на основе гиалуроновой кислоты для инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, хелатирования (связывания) и удаления из очага воспаления активных ионов железа, снижения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов [6, 15]. В данных работах показаны купирование клинических симптомов ХЭ, нормализация ультразвуковой картины эндометрия у этой категории пациенток в сравнении с больными, получавшими традиционную терапию. Однако эффект лечения не подтверждался морфологическим исследованием. В последние годы появились теоретические предпосылки для использования НПВС в качестве монотерапии при различных поражениях эндометрия. В культуре клеток показано, что при воздействии НПВС на эндометрий без признаков воспаления ингибируется пролиферация эндометриальных клеток за счет индуцирования процессов апоптоза [29, 32].

В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что комбинация АБ-препаратов с НПВС способствует повышению эффективности лечения ХЭ [38, 45], сопоставимой с использованием сочетания кортикостероидов и противомикробных средств. Несмотря на использование современных схем АБ-терапии, согласно рекомендациям CDC 2015 года при ХЭ не всегда удается достичь полного излечения. Неудачи применения антибиотиков могут быть

связаны с устойчивостью возбудителей к назначаемым препаратам, формированием бактериальных биопленок на эндометрии, назначением АБ-препаратов без учета видовой принадлежности возбудителя, а также нарушением всасывания.

На втором этапе лечебные мероприятия при ХЭ направлены на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этой цели предложены различные варианты гормональной, противовоспалительной (стероидные, нестероидные противовоспалительные средства и др.), метаболической (антиагреганты, антигипоксанты, иммуномодуляторы, фибринолитики и др.) терапии и физиовоздействия в зависимости от степени выраженности процесса [3, 10, 11, 12, 14, 18]. А. В. Шуршалиной и соавт. показано, что при назначении пациенткам с ХЭ только АБ-препаратов в 57% случаев отмечается нормализация гистологической картины эндометрия, а при комплексном подходе к лечению (применение АБ-препаратов совместно с метаболической терапией и физиолечением) данный показатель составляет 85,7% [8, 12]. Восстановление локальной гемодинамики является первоочередной задачей второго этапа лечения для адекватного поступления лекарственных средств в эндометрий и в последующем для устранения вторичных структурно-функциональных нарушений в слизистой оболочке матки. При хроническом воспалении развивается гиперплазия соединительной ткани (фиброз), отграничивающая очаг воспаления от окружающих нормальных структур эндометрия. В результате фиброза стромы эндометрия формируются внутриматочные синехии различной степени выраженности, приводящие к полной облитерации полости матки — синдрому Ашермана [14, 15]. Для подавления цитокинового каскада и воспалительного процесса, в це-

лом индуцированных главным образом продукцией IL-1 $\beta$ , целесообразно блокировать синтез простагландинов и тромбксана, что, в свою очередь, является профилактической мерой формирования фиброобразования и склерозирования ткани, а также потери органом его функции [5, 34]. Наиболее эффективным методом лечения синдрома Ашермана является гистерорезектоскопия [23, 48].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования, единого алгоритма лечения ХЭ на сегодняшний день не существует, что, видимо, связано с разнообразием его этиопатогенетических механизмов. Не вызывает сомнения необходимость двухэтапной тактики терапии хронического воспалительного процесса, но также очевидна и необходимость включения в протокол ведения иммуномоделирующей терапии. Подавляющее большинство исследований, посвященных этому вопросу, являются клиническими или поисковыми. Конечно, самым важным в оценке эффективности любой терапии хронического эндометрита является патоморфологическая его оценка до и после проведенного курса лечения.

Большой интерес представляет попытка введения в комплекс второго этапа лечения Ронколейкина® — полного структурного и функционального аналога эндогенного IL-2, фактора неспецифической противовирусной и антибактериальной защиты и медиатора межклеточного взаимодействия при реализации Th1-типа иммунного ответа [27]. Предполагая возможность использования rIL-2 в терапии хронического эндометрита, важно подчеркнуть, что препарат приводит к восстановлению количественного состава иммунокомпетентных клеток на уровне клеток-предшественников, нормализации функционально-метаболического статуса иммунокомпетентных клеток, усилению секреции иммуноглобулинов, повышению устойчивости к процессам апоптоза [1]. Важными преимуществами применения rIL-2 является хорошая растворимость

в биологических жидкостях, высокая биодоступность, хорошая сочетаемость с препаратами, используемыми для лечения инфекционных воспалительных заболеваний, что обеспечивает эффект синергизма [1]. IL-2 влияет на активацию, пролиферацию и дифференцировку NK-клеток, хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов. Регулирует баланс Th1 и Th2, предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели (апоптоза), а также активирует синтез эндогенного интерферона.

IL-2 — центральный регуляторный цитокин иммунного ответа, его снижение вызывает:

- дискоординацию клеточного и гуморального специфического иммунного ответа, чем определяет прогрессивное течение, хронизацию и неблагоприятный исход инфекционных заболеваний;
- нарушение механизмов, отвечающих за прогрессивную пролиферацию эндометрия.

Своевременное восполнение IL-2 при лечении заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии способствует быстрому устранению иммунных дисфункций, что определяет широкое применение Ронколейкина® в акушерстве и гинекологии. Наравне с коррекцией иммунологических нарушений и восстановлением микроциркуляции, уменьшение процессов фиброобразования относится к первоочередным задачам в лечении ХЭ.

Нами проведено пилотное исследование эффективности введения в комплекс метаболической терапии лечения хронического эндометрита (второй этап лечения) Ронколейкина® у 10 пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Группу сравнения составили 10 пациенток с невынашиванием беременности, получавших комплексную терапию без Ронколейкина®. Возраст пациенток составил  $32,3 \pm 3,4$  года. У всех больных в анамнезе было от 2 до 4 эпизодов невынашивания беременности в сроках от 7 до 14 недель

беременности. Для определения микробной обсемененности слизистой оболочки полости матки использованы показатели метода ПЦР в реальном времени (по аналогии с тест-системами, используемыми для диагностики микробиоценоза влагалища).

На первом этапе лечения все пациентки получали антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия, главным образом направленными против УПМ. Независимо от тактики ведения пациенток с ХЭ, контроль за эффективностью терапевтических мероприятий должен проводиться не ранее чем через месяц после окончания курса лечения [6, 8, 12].

Всем пациенткам проводилась вакуум-аспирация эндометрия с помощью кюретки *Pipelle de Cornie* до и через месяц после окончания курса лечения.

В результате патоморфологического исследования аспириата эндометрия, полученного до лечения у всех пациенток, установлено наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид лимфоидных фолликулов и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя. В состав их входили плазматические клетки, у двух больных с наиболее длительным течением заболевания определялись очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Гистологическая верификация ХЭ основывалась на современных общепризнанных критериях. При одновременном наличии в строме эндометрия всех морфологических признаков ХЭ ставился диагноз «хронический эндометрит» (полный комплекс ХЭ). В нашем исследовании это две пациентки. У восьми больных выявлены отдельные морфологические признаки, и диагностирована неполная форма заболевания с инфильтрацией и фиброзом [2]. На втором этапе, включающем физиотерапев-

тический комплекс и сосудистую терапию, вводился Ронколейкин® подкожно один раз в сутки по 0,5 мг с интервалом в три дня, курс лечения включал три введения.

Контрольное исследование морфологической картины эндометрия после лечения проведено 20 пациенткам, планировавшим беременность.

Нормализация патоморфологической картины эндометрия установлена у 50% пациенток, не получавших лечение Ронколейкином®. При анализе результатов патоморфологического исследования эндометрия у 10 пациенток, получавших метаболическую терапию в комплексе с Ронколейкином®, нормализация гистологической картины эндометрия достигнута в 80% случаев ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, введение в комплекс лечения рекомбинантного IL-2 достоверно уменьшает патоморфологические признаки хронического эндометрита и излечивает 80% больных. Необходимы дальнейшие исследования для доказательства терапевтической значимости Ронколейкина® в лечении хронического эндометрита и восстановления фертильности у этих женщин.

#### Список литературы

1. Бурменская О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра мед. наук: 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. — М., 2014. — 249 с.
2. Гомболевская Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном возрасте. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2016. Москва. С. 171.
3. Дубницкая Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 9 (6). — С. 45–52.
4. Железнов Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов, Н. Е. Логинова // *Акушерство и гинекология*. — 1977. — № 4. — С. 3–7.
5. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. — 550 с.
6. Лебедев В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // *Трудный пациент*. — 2012. — № 5. — С. 30–38.

7. Логинова Н. Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Логинова Нина Евгеньевна.— М., 1975.— 23 с.
8. Макаров О. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская.— Москва: ГЕОТАР-медиа, 2007.— 175 с.
9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: ТриадаХ, 2000.
10. Сидорова И. С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция.— 2010.— № 3.— С. 21–24.
11. Силантьева Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Силантьева Елена Суликовна.— М., 2007.— 257 с.
12. Сухих Г. Т. Хронический эндометрит. Рукво / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина.— Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.— 64 с.
13. Унанян А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач.— 2012.— № 11.— С. 35–40.
14. Хронический эндометрит — проблема и решения / А. З. Хашукоева [и др.] // Гинекология коллоквиум.— 2012.— № 3.— С. 34–38.
15. Шуршалина А. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / А. В. Шуршалина, Л. В. Дубницкая // Рос. вестник акушера-гинеколога.— 2006.— № 1.— С. 36–38.
16. Шуршалина А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Шуршалина Анна Владимировна.— М., 2007.— 280. С. 33.
17. Шуршалина А. В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Российский медицинский журнал.— 2007.— № 4.— С. 25–27.
18. Adegboyega P. A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis / P. A. Adegboyega, Y. Pei, J. McLarty // Hum. Pathol.— 2010.— Vol. 41.— P. 33–37.
19. Ansbacher R. Sterility of the uterine cavity / R. Ansbacher, W. A. Boyson, J. A. Morris // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1967.— Vol. 99.— P. 394–396.
20. Bayer-Garner I. B. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 / I. B. Bayer-Garner, S. Korourian // Mod. Pathol.— 2001.— Vol. 14.— P. 877–879.
21. Buckley C. H. Biopsy potology of the endometrium / C. H. Buckley, H. Fox // NY: Arnold.— 2002.— 264 p.
22. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet.— 2012.— Vol. 286 (2).— P. 525–530.
23. Chronic endometritis: A combined Histopathologic and clinical Review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol.— 2009.— Vol. 29.— P. 44–50.
24. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies E. Cicinelli [et al.] // Fertil. Steril.— 2008.— Vol. 89 (3).— P. 677–684.
25. Chronic Endometritis. Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment / E. Cicinelli [et al.] // Reprod. Sci.— 2014.— Vol. 21 (5). P. 640–647.
26. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilisation / E. B. Johnston-MacAnanny [et al.] // Fertil. Steril.— 2010.— Vol. 93 (2).— P. 437–441.
27. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol.— 2005.— Vol. 12 (6).— P. 514–518 54.
28. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis / C. Olivares [et al.] // Hum. Reprod.— 2008.— Vol. 23 (12).— P. 2701–2708.
29. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome / L. O. Eckert [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 186 (4).— P. 690–695.
30. Espinoza J. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2006.— Vol. 194. P. 630–637.
31. Expression and possible role of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) in the human endometrium and endometriosis // S. K. Seo [et al.] // Hum. Reprod.— 2010.— Vol. 25 (12).— P. 3043–3049.
32. Greenwood S. M. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / S. M. Greenwood, J. J. Moran // Obstet. Gynecol.— 1981.— Vol. 58.— P. 176–184.
33. Hawkey C. J. COX-2 inhibitors / C. J. Hawkey // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 307–314.
34. Horne A. W. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract / A. W. Horne, S. J. Stock, A. E. King // Reprod.— 2008.— Vol. 135.— P. 739–749.
35. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor a in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella [et al.] // Fertil. Steril.— 2014.— Vol. 101 (1).— P. 242–247.
36. Janeway C. A. Innate immune recognition / C. A. Janeway, R. Medzhitov // Annu. Rev. Immunol.— 2002.— Vol. 20.— P. 197–216.
37. Judlin P. G. Pelvic inflammatory diseases / P. G. Judlin, O. Thiebaugeorges // Gynecol. Obstet. Fertil.— 2009.— Vol. 37 (2).— P. 172–82.
38. Kitaya K. Immunohistochemical and clinicopathological characterisation of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am. J. Reprod. Immunol.— 2011.— Vol. 66.— P. 410–415.
39. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya [et al.] // Hum. Reprod.— 2012.— Vol. 27.— P. 3474–3480.
40. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience / E. Cicinelli [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet.— 2012.— Vol. 285 (5).— P. 1325–1329.
41. Romero R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // Fertil. Steril.— 2004.— Vol. 82.— P. 799–804.
42. Sharkey A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // Best Practis and Reseach Clin. Obstet. and Gynecol.— 2003.— Vol. 17 (2).— P. 289–307.
43. Sterility of the uterine cavity / B. R. Moller [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand.— 1995.— Vol. 74.— P. 216–219.
44. Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval / T. B. Kaufmann [et al.] // Anim. Reprod. Sci.— 2010.— Vol. 121 (1–2).— P. 55–62.
45. The association of asymptomatic bacterial vaginosis with upper genital tract infection / B. B. Bennet [et. al.] // Prim. Care Update Ob. Gyns.— 1998.— Vol. 5 (4): 150.
46. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius [et al.] // Hum. Reprod.— 2012.— Vol. 27 (1).— P. 153–158.
47. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? / H. Fernandez [et al.] // Fertil. Steril.— 2012.— Vol. 98 (4).— P. 980–985.
48. Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis / D. Sherman [et al.] // Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 94.— P. 787–791.

