

Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита

К.Г.Серебренникова[✉], Н.А.Арутюнян, А.И.Алехин

ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук». 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1А
✉klaraserebrennikova@mail.ru

В настоящее время актуальность проблемы хронического эндометрита имеет медицинское и социальное значение, поскольку приводит к нарушению репродуктивной функции. Среди факторов риска отмечаются преобладание внутриматочных вмешательств и воспалительные осложнения после родов и абортов. Длительная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при хроническом эндометрите приводит к выраженным изменениям в структуре и функции ткани, вызывает пролиферативные нарушения, а также нарушения в циклической трансформации. Морфофункциональное повреждение эндометрия является причиной не только бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, невынашивания беременности, но также снижения качества жизни женщин из-за хронического болевого синдрома, диспареунии, маточных кровотечений и выделений из половых путей. Своевременная и точная диагностика – залог успешного восстановления репродуктивной функции. Лечение хронического эндометрита представляет собой комплексный, поэтапный процесс. Одним из новых методов является фотодинамическая терапия, которая приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные и опухолевые клетки, а также оказывает противовирусный эффект.

Ключевые слова: эндометрит, бесплодие, фотодинамическая терапия, рецептивность, невынашивание.

Для цитирования: Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018; 20 (6): 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

Review

Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis

K.G.Serebrennikova[✉], N.A.Arutyunyan, A.I.Alekhin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russian Federation, Moscow, Litovskii b-r, d. 1A

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Abstract

Currently, the urgency of the problem of chronic endometritis is of medical and social importance, since it leads to impaired reproductive function. Among the risk factors there is a predominance of intrauterine devices and inflammatory complications after childbirth and abortion. Prolonged persistence of infectious agents in the endometrium in chronic endometritis leads to marked changes in the structure and function of the tissue, causes proliferative disorders, as well as disorders in cyclic transformation. Morphofunctional damage to the endometrium is not only the cause of infertility, unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (PE), miscarriage, and a decrease in the quality of life of women due to chronic pain, dyspareunia, uterine bleeding and discharge from the genital tract. Timely and accurate diagnosis is key to the success of the restoration of reproductive function. Treatment of chronic endometritis is a complex, phased process. One of the new methods is photodynamic therapy, which leads to the development of a photochemical reaction that destroys bacterial and tumor cells, and also has an antiviral effect.

Key words: endometritis, infertility, photodynamic therapy, receptivity, miscarriage.

For citation: Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. Gynecology. 2018; 20 (6): 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

Морфофункциональное состояние эндометрия в репродуктивном периоде имеет большое значение, что необходимо не только для наступления беременности, но и для вынашивания плода. Многочисленные исследования были посвящены этиологии разных форм патологических изменений эндометрия, особое внимание придавалось его анатомической и гистологической структуре. В структуре патологических изменений эндометрия первое место занимает хронический эндометрит – ХЭ (E.Johnston-MacAnanny и соавт., 2010).

ХЭ – клиничко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1, 2].

ХЭ как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. Это заболевание встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста.

У пациенток с бесплодием 1-е место занимает ХЭ, который наблюдается у 65,2% женщин [3]. По данным разных авторов частота ХЭ у больных с патологией репродуктивной системы: M.Farooqi (1967 г.) – 19,2%, В.И.Бодякина (1978 г.) – 2,32%, L.Van Bogaert (1979 г.) – 10%, H.Skensved (1991 г.) – 2,5%, Б.В.Леонов, В.И.Кулаков (2000 г.) – 21,5%, И.Е.Корнеева (2003 г.) – 12,4%, В.С.Корсаки и соавт. (2005 г.) – 68,4%, В.М.Сидельникова (2002 г.) – 73,1%, К.Г.Серебренникова (2009 г.) – 30,1%.

При этом у пациенток с несколькими неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и

переноса эмбриона (ПЭ) частота ХЭ возрастает до 60% и более [4]. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности, при этом частота составляет до 73% [5].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ХЭ относится к N71 «Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки: эндо(мио)метрит, метрит, мио-метрит, пиометрит, абсцесс матки» [6]:

- N71.1. Острые.
- N71.2 Хронические.
- N71.9 Неуточненные.

Классифицируют ХЭ по морфологическому и этиологическому фактору. В.П.Сметник и соавт. [7] выделяет следующие морфологические варианты ХЭ:

- **атрофический** (отмечаются атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами);
- **кистозный** (фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается, и образуются кисты);
- **гипертрофический** (слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии).

Наиболее приемлемой является классификация по этиологическому фактору С.Buckley, Н.Fox (2002 г.), согласно которой выделяют [6, 8]:

- **Неспецифический ХЭ:** при проведении бактериологического исследования в клетках слизистой оболочки тела матки специфическая флора не выявляется. Данная форма ХЭ, как правило, развивается у пациенток на фоне использования внутриматочных контрацептивов, при бактериальном вагинозе, после облучения органов малого таза, у ВИЧ-инфицированных.

• **Специфический ХЭ:** при исследовании биоптата эндометрия выявляют хламидии (*Chlamydia trachomatis*), вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, энтеровирусы), бактериальную флору (*Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*), грибы (*Candida*, *Cryptococcus glabratus*), простейших (*Toxoplasma gondii*, *Schistosoma haematobium*) и паразитов (*Enterobius vermicularis*).

ХЭ может быть вызван множеством инфекционных агентов, в числе которых бактерии, вирусы и паразиты. Данные литературы, касающиеся значения роли инфекционных агентов в развитии заболевания, противоречивы. В большинстве случаев причина ХЭ остается неизвестной. Чаще всего именно неспецифический ХЭ является причиной возникновения бесплодия [9].

Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при ХЭ приводит к выраженным изменениям в структуре и функции ткани, вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность [10].

В настоящее время ХЭ рассматривается как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция. Существенная роль в развитии ХЭ принадлежит нарушениям местного и общего иммунитета, манифестирующим воспалительным осложнениям после родов и аборт, инфекционным поражениям шейки матки и влагалища. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фиброзные спайки в строме и/или внутриматочные синехии разной степени выраженности.

В литературе не существует единого мнения в отношении клинической картины ХЭ. Часто он протекает бессимптомно, но даже при наличии симптомов клиническая картина ХЭ не отражает глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия [11, 12].

Достаточно частыми являются жалобы на тянущие боли внизу живота, аномальные маточные кровотечения, дисменорея и диспареуния, перименструальные кровянистые выделения, отмечаются серьезные и серозно-гноевидные выделения из половых путей [3]. Согласно классификации FIGO 2009 аномальные маточные кровотечения характеризуются межменструальными маточными кровотечениями (которые ранее трактовались как метроррагии, пери- и постменструальные выделения) и обильными менструальными кровотечениями. Некоторые авторы считают, что ведущим клиническим симптомом ХЭ являются обильные межменструальные маточные кровотечения, диагностируемые в 52–94% случаев [3, 13]. Ряд авторов отмечают высокую частоту встречаемости стойкого болевого синдрома – в 50–56% случаев [12]. В 60,4% случаев диагностируется бесплодие (чаще вторичное), а также неудачные попытки ЭКО и ПЭ – в 37% [5]. E.Johnston-MacAnanny и соавт. (2010 г.) показали, что при ЭКО имплантация у пациенток с ХЭ была ниже, чем в контрольной группе без ХЭ, 12 и 33% случаев соответственно, однако частота наступления беременности статистически не отличалась внутри изучаемых групп. Стоит отметить, что у 67% пациенток наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [14].

Залогом успеха восстановления репродуктивной функции является быстрое и точное определение причины бесплодия, что возможно лишь при рациональном использовании методов диагностики и четкой преемственности между отдельными этапами обследования и лечения.

Диагностика ХЭ основана на данных анамнеза, клинических симптомах (при их наличии), микроскопии мазков из уретры, шейки матки и влагалища, результатах посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-диагностике отделяемого цервикального канала и полости матки, эхографической картине на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла, пайпель-биопсии и/или офисной гистероскопии на 5–9-й день менструального цикла [15–18]. Обязательным этапом диагностики заболевания является морфологическое исследование эндометрия.

Комплексное исследование, включающее все эти методы, необходимо при обследовании пациенток с ХЭ, так как риск инфицирования эндометрия резко увеличивается при изменении микробиоценоза влагалища. Так, проявления дисбиоза влагалища наблюдаются у 70% женщин с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии и у 26,7% женщин со стерильными посевами эндометрия. A.Korn и соавт. (1995 г.) подтвердили наличие ХЭ у 46% женщин с бактериальным вагинозом. По данным J.Pavonon (1991 г.), ХЭ верифицируется у 40% женщин с гнойным цервицитом и коррелирует с наличием в цервикальном канале антигенов *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* и *Streptococcus agalactiae* (группа В).

Эхографические критерии ХЭ впервые разработаны В.Н.Демидовым и соавт. (1993 г.). Наиболее частыми признаками выступают изменения структуры эндометрия:

- Возникновение в зоне срединного М-эхо участков повышенной эхогенности разной величины и формы. Внутри участков выявляют отдельные зоны неправильной формы и сниженной эхогенности.
- В полости матки могут определяться пузырьки газа, иногда с характерным акустическим эффектом «хвоста кометы».
- В базальном слое эндометрия часто визуализируют четкие гиперэхогенные образования диаметром до 0,1–0,2 см, представляющие собой очаги фиброза и кальциноза.
- В 1/3 случаев выявляют расширение полости матки до 0,3–0,7 см за счет жидкостного содержимого.

Допплерометрия сосудов матки имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности лечения заболевания. В исследовании Ю.П.Титченко (2006 г.) рассчитан индекс васкуляризации эндометрия (Vi), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме мышечной ткани. Таким образом, с помощью трехмерной эхографии и трехмерной энергетической доплерографии можно судить о васкуляризации матки. Нарушение кровотока в маточных сосудах с преобладанием поврежденных преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствуют о существенном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса в эндометрии [18].

При **офисной гистероскопии** ХЭ имеет специфические признаки, их определяют в раннюю фазу пролиферации. Поверхность стенки матки гиперемирована, яркого цвета, стенка легко ранима, при малейшем прикосновении кровоточит. Могут определяться островки белесоватого или желтоватого цвета – участки гипертрофированной отечной слизистой оболочки матки [19–21]. Именно с этих подозрительных на наличие воспаления участков берется необходимое количество биоптата эндометрия. Так в исследовании E.Cicinelli и соавт. в группе, где были отобраны пациентки с гистероскопическими признаками ХЭ, диагноз был верифицирован гистологически в 92,8% [20].

Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков ХЭ, очаговым характером воспалительного процесса и стертыми формами заболевания. Гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет точно идентифицировать ХЭ только в 16–35% случаев. Она важна не только при подозрении на ХЭ, но и для исключения всего спектра внутриматочной патологии и верификации диагноза. Чувствительность данного метода диагностики ХЭ достигает 55%, а специфичность – 92–99%.

Наиболее часто применяется **выскабливание слизистой полости матки с гистероскопией** или без нее или биопсия эндометрия на 7–11-й день менструального цикла, т.е. в среднюю или позднюю фазу пролиферации. Проведение **пайпель-биопсии эндометрия** безболезненно и практически не вызывает осложнений, поэтому не требует анестезии.

Своевременное морфологическое исследование слизистой оболочки матки может иметь решающее значение для выяснения механизмов нарушения рецептивности эндометрия и восстановления возможных нарушений репродуктивного здоровья [22, 23].

В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются [24]:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные 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 входят также лейкоциты и гистиоциты.
2. Наличие плазматических клеток.
3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки.
4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике.

Б.И.Железнов и Н.Е.Логинова считают самым характерным для ХЭ наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов (иногда с примесью полинуклеаров и эозинофилов, но в небольшом количестве), склеротические изменения в сосудах, очаговый фиброз стромы, наличие лимфоидных фолликулов не только в базальном, но и функциональном слое эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий на разных уровнях функционального слоя эндометрия, кровоизлияния и мелкоочаговые отложения гемосидерина, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике. Различия в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности [25].

Слизистая оболочка имеет неравномерную толщину, местами с выраженной деформацией желез и неравномерным их распределением [25]. Практически во всех зарубежных публикациях основным гистологическим критерием при постановке диагноза ХЭ является наличие в материале плазматических клеток, часто без наличия воспалительных инфильтратов в эндометрии [18]. А.Takebayashi и соавт. (2014 г.) предложили морфологические критерии, согласно которым для постановки диагноза достаточно обнаружения одного или более плазматических в 10 неперекрываемых полях зрения (400) [26]. Однако согласно исследованиям К.Yogukoglu и F.Kuyucoglu (1998 г.) в эндометрии в норме могут определяться единичные равномерно расположенные плазматические клетки, макрофаги, нейтрофилы, инфильтрирующие слизистую.

Р.Adegboyeга и соавт. в 2010 г. провели исследование биоптатов эндометрия 422 пациенток. Образцы, в которых обнаруживались эозинофилы, были исследованы иммуногистохимическим методом на наличие CD138. Во всех биоптатах, содержащих эозинофилы (72,5%), продемонстрировано присутствие плазматических клеток. Полученные авторами результаты позволили предположить, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии ХЭ. Обнаружить плазматические клетки не всегда удастся из-за таких причин, как некачественное окрашивание или ошибка медицинского работника, а также трудности визуальной идентификации клеток при простой световой микроскопии [27]. Следовательно, поставить гистологический диагноз зачастую очень сложно.

В ряде случаев целесообразным является использование **иммуногистохимического метода**. Известно, что в нормальном эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла изменяются субпопуляционный состав лейкоцитов, экспрессия стероидных гормонов, факторов роста в клетках желез и стромы эндометрия. Максимальная чувствительность железистого эпителия к эстрогенам в результате выраженной экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) отмечена в средней и позднюю фазы пролиферации, а к прогестерону – в среднюю, позднюю фазы пролиферации, раннюю стадию фазы секреции.

И.В.Кузнецова и соавт., изучая «тонкий эндометрий» как основной ультразвуковой маркер ХЭ, отметили преобладание экспрессии ЭР-α над экспрессией ЭР-β [28–31]. ЭР-α присутствует как в эпителии, так и в строме функционального слоя эндометрия. У человека плотность ЭР-α максимальна на протяжении пролиферативной фазы, но снижается в течение секреторной фазы цикла. Эпителиальные ЭР-β также уменьшаются в секреторной фазе, они не определяются в строме, но присутствуют в сосудистом эндотелии. Оба подтипа обнаруживаются в клетках, окружающих сосуды. Важно, что в эксперименте утрата ЭР-α приводит к потере чувствительности эндометрия к эстрогенам, в то время как исчезновение ЭР-β не сопровождается изменением его фенотипа и снижением фертильности [31].

Одними из ключевых ультраструктурных образований, участвующих в формировании рецептивности, являются пиноподии, «структуры адаптации эндометрия к имплантации» [32] – микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окне имплантации» и выступающие в полость матки. W.Ingman, R.Jones (2008 г.) полагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий, где также концентрированно экспрессируется IIF.

Важный показатель полноценности функциональных изменений в эндометрии – пролиферативная активность эндометрия, основным маркером которой является белок Ki-67. Антиген Ki-67 – ядерный белок, необходимый для клеточной пролиферации. Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2), но отсутствует в фазе покоя (G0). Экспрессия Ki-67 повышается под влиянием эстрогена и снижается под действием прогестерона и в норме тесно коррелирует с экспрессией эстрогена и прогестерона. При ХЭ имеет место повышение митотической активности клеток эпителия желез и клеток стромы эндометрия, т.е. увеличение экспрессии Ki-67 [2].

Определение экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138 повышает точность морфологической верификации хронического воспаления в эндометрии на 25–30% [3]. Некоторые авторы отмечают, что CD138 были выявлены у 48,3% здоровых фертильных женщин при отсутствии клинических проявлений ХЭ и лабораторно подтвержденных случаев инфекций, передаваемых половым путем. Вполне возможно, что диагноз ХЭ имеет низкую конкордантность с наличием плазматических клеток [33].

У человека необычное подмножество натуральных киллерных клеток (NK-клетки), около 70% лейкоцитов приходится на слизистую оболочку матки в секреторную фазу менструального цикла и в I триместр беременности. Этими NK-клетками являются CD56, CD16, в цитоплазме которых определяются цитотоксические гранулы. Они экспрессируют различные активаторы и ингибиторы NK-рецепторов, в том числе NKG2A, NKG2D, Nkp46 и киллерные клетки иммуноглобулинового рецептора. Слизистая оболочка матки представляет особый интерес, так как NK-клетки присутствуют в большом количестве в начале беременности в участке имплантации [34]. Под влиянием прогестерона, гормона беременности, эндометрий женщины превращается в специализированную ткань, известную как децидуальная. Каким образом NK-клетки способствуют формированию децидуальной ткани – неизвестно. Есть некоторые данные, позволяющие предположить, что зрелые NK-клетки, либо их предшественники, мигрируют из периферической крови в ткань матки под влиянием эстрогена и

прогестерона. В естественных условиях под действием гормонов происходит адгезия молекул эндотелия матки, которая возрастает в раннюю секреторную фазу [35]. Были сделаны попытки определить популяцию предшественников НК-клеток, находящихся в матке. CD34+ и CD45+ способны дифференцироваться в CD56 НК-клетки, которые были определены в децидуальной ткани в I триместре беременности. CD34+ и CD45+ клетки были также обнаружены в биопсии эндометрия, они также экспрессируют CD56, маркер зрелых НК-клеток, который вводит их в состояние подлинных клеток предшественников. Клетки CD56+ отсутствуют в тканях во II фазу менструального цикла, но зато присутствуют в большом количестве в I фазу. Это говорит о том, что НК-клетки происходят из популяции прогениторных клеток, находящихся в матке женщины, и при 28-дневном менструальном цикле исключается вероятность того, что эти прогениторные клетки недавно мигрировали из периферической крови. Увеличение числа НК-клеток (CD56+) и макрофагов (CD14+) в эндометрии женщин с патологией репродукции характеризует интенсивность воспалительного процесса в ткани и является неблагоприятным фактором, препятствующим нормальной адгезии и имплантации blastocysts, а также дальнейшему развитию трофобласта. Число CD95+ клеток (маркеров апоптоза) значительно превышает аналогичный показатель у здоровых женщин и свидетельствует о высоком уровне запрограммированной клеточной гибели на фоне хронического воспаления [36].

Н.А.Гомболевская и соавт. в 2013 г. изучали особенности экспрессии мРНК генов цитокинов, толл-подобных рецепторов (TLR) и других маркеров иммунокомпетентных клеток в тканях эндометрия при ХЭ в I фазе менструального цикла. Авторами изучены особенности экспрессионного профиля цитокинов при ХЭ, на основе которого предложен способ определения вероятности развития фиброза стромы эндометрия при ХЭ. Выраженный процесс фиброза стромы эндометрия предложено оценивать по уровню экспрессии мРНК 6 генов: интерлейкинов (ИЛ) IL1b, IL2, IL10, Foxp3, TLR9 и IL2Ra [37].

М.Кристоферсен и соавт. в 2012 г. продемонстрировали, что развитие бактериального эндометрита приводит к экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1β [38]. Установлено, что в клетках эндометрия при ХЭ повышена экспрессия TLR4, фактора некроза опухоли α, ИЛ-1β, а также снижена ИЛ-10, активирован сигнальный каскад ядерного фактора κB – NF-κB [39]. Экспрессия TLR4 при ХЭ приводит к усилению секреции ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E [40].

В основе многих проблем репродуктивного здоровья лежит нарушение регуляции процесса ангиогенеза в эндометрии и рецепторного ответа. Наиболее изученным активатором ангиогенеза, происходящего в органах репродуктивной системы женщины, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor – VEGF). Экспрессия VEGF в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем. Установлено, что гипоксия является стимулятором экспрессии VEGF подобно тому, как это происходит при активации эритропоэтина. Неадекватная сосудистая перфузия в тканях может привести к быстрому снижению экспрессии VEGF и нарушению ангиогенеза. Ангиогенез в эндометрии осуществляется для обеспечения пролиферации и репарации эндометрия в течение менструального цикла, подготовки эндометрия к имплантации и плацентации. Изменения проницаемости сосудов в процессе менструального цикла обеспечивают превращение тонкого и плотного эндометрия в пролиферативную фазу в толстый и отечный секреторный эндометрий. Указанные изменения являются строго регулируемы. В эндометрии, кроме эпителиальных и стромальных клеток, источником VEGF являются скопления нейтрофильных гранулоцитов, которые непосредственным образом участвуют в пролиферации сосудов эндометрия [41, 42].

Изменение процессов ангиогенеза в эндометрии может привести к нарушению циклической трансформации эндометрия, нарушению имплантации, самопроизвольному выкидышу. Доказано влияние ангиогенеза на формирование спаек. Уровень VEGF в эндометрии снижен у женщин с

безуспешными попытками ЭКО. Таким образом, изменение процессов ангиогенеза и трофики тканей влияет на рецептивность эндометрия, однако вопрос о механизмах, контролирующих рост и проницаемость кровеносных сосудов, остается открытым.

Алгоритм лечения ХЭ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевый гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы вызывает ее функциональную перегрузку и развитие аутоиммунных реакций.

Таким образом, лечение ХЭ представляет собой комплексный, этиологически и патогенетически обоснованный поэтапный процесс, который основывается на результатах тщательного обследования состояния эндометрия. Прегравидарная подготовка пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности является важным этапом и залогом успешного наступления, вынашивания и завершения беременности. В настоящее время принята концепция двухэтапной терапии ХЭ [29].

На I этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или, в случае вирусной инвазии, снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты с учетом чувствительности: антибиотики широкого спектра действия, анаэробные средства и/или противовирусные препараты, направленные на элиминацию микробного агента, повреждающего эндометрий. Базовой антибактериальной терапией является комбинация фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, нитроимидазолов, макролидов и нитроимидазолов, также возможно сочетание макролидов и пенициллинов. Лечение целесообразно начинать с первого дня менструации. Длительность применения составляет в среднем 5–7, а иногда до 10 дней. При выявлении в мазках анаэробной микрофлоры рекомендовано применение противопротозойных препаратов в течение 7–10 дней. Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков рекомендовано назначение противогрибковых препаратов.

Безусловно, необходимость санации эндометрия не вызывает сомнения, однако проведение традиционной антибактериальной терапии хронического неспецифического эндометрита в большом проценте случаев оказывается малоэффективным, принимая во внимание постепенную смену приоритетных возбудителей, развитие резистентности к антибиотикам и низкую их концентрацию в очаге воспаления, а также селекцию устойчивых штаммов микроорганизмов.

У пациенток с клиническими признаками ХЭ и стерильными посевами эндометрия возможно проведение лечения антибиотиками широкого спектра действия и/или противовирусной терапией.

При вирусной этиологии ХЭ распространенным является назначение препаратов Панавир, Суперлимф, а также аналогов нуклеозидов (ацикловир, валацикловир) в длительном режиме не менее 3 мес [43].

Существуют наблюдения по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве альтернативы противомикробным препаратам для устранения воспалительного процесса у женщин с неспецифическим ХЭ [44].

Второй этап направлен на восстановление морфофункционального состояния эндометрия и устранение осложнений: коррекцию метаболических нарушений, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, что должно способствовать нормализации структуры и функции эндометрия. Для этого используют разные схемы метаболической терапии, физиотерапию и гормональные препараты. Продолжительность данного этапа занимает 2–3 мес, что позволяет добиться заверше-

ния воспалительного процесса – регенерации поврежденной слизистой оболочки тела матки [8, 18, 45].

На основании данных иммунного и интерферонового статусов проводится коррекция иммунных нарушений [8, 46].

Дискуссионными остаются вопросы о необходимости использования в комплексном лечении ХЭ гормональной терапии. В настоящее время считается, что при ХЭ оправдано только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипофункции яичников или ановуляции (К.Г.Серебренникова и соавт., 2014). Однако согласно данным рандомизированных исследований обоснована гормональная терапия для улучшения толщины эндометрия и ее микроциркуляции – комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с 1–5-го дня менструального цикла не менее 3 мес или прогестины с 16 по 25-й день менструального цикла не менее 3 мес (дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день или микронизированный прогестерон по 100 мг 2 раза в день). Кроме того, при генерализации инфекции уменьшается избыточность воспалительного ответа вследствие системного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия прогестагенного компонента КОК.

Имеются данные З.С.Ходжаевой и соавт. (2011 г.), которыми предложено вводить метилпреднизолон в дозировке 8 мг/сут с 1 по 25-й день менструального цикла, что способствует увеличению уровня VEGF и, соответственно, толщины эндометрия [47].

Исследованиями М.Малиновой и соавт. установлен положительный эффект на рост эндометрия в циклах ЭКО у бесплодных женщин вагинального или орального приема вазодилататоров типа сиденафила цитрата совместно с кломифеном цитратом [49, 50].

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчить их проникновение в очаг инфекции обладают протеолитические ферменты. Многочисленные исследования показывают высокую эффективность препарата Лонгидаза, который повышает клиническую эффективность этиотропной терапии, способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия, а также рекомендован в послеоперационном периоде [48, 51].

В комплексной терапии ХЭ применяют физиотерапию: электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, токи надтональной частоты, низкочастотный ультразвук в кавитированной им жидкости (антисептики), внутривенное лазерное облучение крови, иглорефлексотерапию, общесистемную магнитотерапию. Данные методы направлены на улучшение гемодинамики и микроциркуляции органов малого таза, стимуляцию рецепторов, ускорение процессов регенерации эндометрия, разрушение фибриновых наложений, повышение иммунной защиты [45].

Критериями эффективности проводимой терапии являются:

- купирование клинических симптомов заболевания (при наличии);
- восстановление эхографической картины эндометрия;
- улучшение васкуляризации эндометрия при доплерометрии сосудов матки;
- элиминация или снижение активности инфекционного агента;
- восстановление морфологической структуры эндометрия.

Также проводятся контрольная аспирационная биопсия эндометрия на 7–10-й день менструального цикла с последующим морфологическим исследованием эндометрия и бактериологическое исследование эндометрия [24].

Данные литературы последних лет показывают большое разнообразие подходов к лечению, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого алгоритма ведения таких пациенток. Возрастание антибиотикорезистентности заставляет разрабатывать альтернативные способы лечения, при которых бактериальная клетка будет неспособна вырабатывать устойчивость к противомикробным воздействиям. Примерами таких видов лечения являются фаготерапия, лечение природными или синтетическими антимикробными пептидами и фотодинамическая терапия (ФДТ).

Один из перспективных и высокотехнологичных методов – ФДТ, основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в них фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света определенной длины волны [53].

ФДТ основана на локальной активации ФС световым излучением необходимой длины волны для генерации активных форм кислорода (синглетный кислород, супероксид), которые быстро вступают в реакцию с компонентами мембран клеток, вызывая их повреждение и гибель. ФДТ приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные, опухолевые клетки, оказывает противовирусный эффект. Механизм действия представляется следующим образом: молекула ФС, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает с инфектом в фотохимические реакции 2 типов. При 1-м типе происходит взаимодействие активированного ФС непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов и перекисей, при 2-м – взаимодействие возбужденного ФС с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является сильным окислителем биомолекул, токсичным для бактериальных и вирусных клеток [53].

В настоящее время известны следующие положения о ФДТ:

1. Селективность. ФС избирательно накапливается в инфицированных тканях, био пленках и фибрине, некоторых бактериях и почти не задерживается в окружающих здоровых тканях. Благодаря этому в процессе антибактериальной (бактерицидной) ФДТ при локальном облучении красным светом избирательно (селективно) повреждаются бактерии и вирусы.
2. Бактерицидная ФДТ позволяет избежать системного воздействия на организм человека, наблюдаемого при антибиотикотерапии урогенитальных инфекций. Лечение происходит только на участке облучаемой инфицированной поверхности.
3. Возбудители инфекции со множественной антибактериальной резистентностью уничтожаются под воздействием ФДТ в такой же мере, как и чувствительные к антибиотикам штаммы.
4. Резистентность инфекции к ФДТ не развивается.
5. Для большинства больных ФДТ – это неинвазивный или минимально инвазивный локальный недорогой метод лечения многих разновидностей местных инфекционных и вирусных первичных и рецидивных заболеваний.

Нами была обоснована целесообразность применения ФДТ при ХЭ у женщин с бесплодием. Методика проведения процедуры включает в себя несколько этапов. На I этапе – за 1,5–2,0 ч до проведения ФДТ внутривенно вводился ФС «Фотодитазин» (ООО «Вета-гранд») в дозе 1 мг на 1 кг массы тела на 200 мл 0,9% раствора NaCl. На II этапе – проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза вагинальным датчиком. Мощностное лазерное излучение устанавливалось на уровне 1,0–1,3 Вт. Без дополнительного расширения в полость матки вводился стерильный внутриматочный баллонный световод – оптоволоконный диффузор баллонного типа (ОВДБ «КОВБ-660»). Проводилось облучение полости матки лазером с длиной волны 660 нм. Световод извлекался из полости матки. Лазерное воздействие проводили без применения внутривенной анестезии.

Представленная и внедренная в клиническую практику принципиально новая высокоэффективная малоинвазивная технология лечения ХЭ у пациенток с бесплодием для восстановления репродуктивной функции с помощью ФДТ с применением уникальной конструкции диффузора баллонного типа (ОВДБ «КОВБ-660») имеет ряд преимуществ:

1. ФДТ является локальным, щадящим, легко переносимым и безопасным методом лечения.
2. Возможность проведения сеанса ФДТ в амбулаторных условиях без анестезиологического пособия.
3. Благодаря уникальной конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки,

не приводя к дальнейшей облитерации стенок полости матки.

4. Особенности данного катетера позволяют равномерно распределить световую энергию по передней и задней полусфере полости матки для обеспечения максимальной эффективности излучения. Изоляция катетера предохраняет цервикальный канал и влагалище от влияния высокой температуры.
5. Благодаря высокоселективной абляции патологически измененного эндометрия данный метод позволяет использовать его у пациенток с сохраненной менструальной функцией.
6. Более эффективный метод и лучше переносимый, чем медикаментозное лечение.
Правильная тактика лечения и прегравидарная подготовка у пациенток с ХЭ при бесплодии позволят добиться лучшего эффекта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Литература/References

1. Казачков Е.Л. и др. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? *Мед. вестн. Башкортостана*. 2014; 5: 20–3. / Kazachkov E.L. i dr. *Khronicheskiy endometrit, endokrinnaia funktsiia iaichnikov i retseptivnost' endometriia: est' li sviaz'?* *Med. vestn. Bashkortostana*. 2014; 5: 20–3. [in Russian]
2. Коган Е.А., Демура Т.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2012; 74 (3): 3–7, 15–7. / Kogan E.A., Demura T.A. *Molekuliarnye i morfologicheskie aspekty narushenii retseptivnosti endometriia pri khronicheskom endometrite*. *Arkhiv patologii*. 2012; 74 (3): 3–7, 15–7. [in Russian]
3. Сухих Г.Т., Шуриалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 64. / Sukhikh G.T., Shurbalina A.V. *Khronicheskiy endometrit: rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media, 2010; s. 64. [in Russian]
4. Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile women and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2707–10.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005; 304. / Sidel'nikova V.M. *Privychnaia poteria beremennosti*. М.: Triada Xb, 2005; 304. [in Russian]
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. Пер. с англ. Женева, 1995; 1: 2: 29. / *Mezhdunarodnaia statisticheskaia klassifikatsiia boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. X peresmotr*. Пер. с англ. Zheneva, 1995; 1: 2: 29. [in Russian]
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2006; с. 582–92. / Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Neoperativnaia ginekologiya: Rukovodstvo dlia vrachei*. М.: MIA, 2006; s. 582–92. [in Russian]
8. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетические обоснования терапии хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–4. / Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. *Patogenez i patogeneticheski obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaia leksiia)*. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2010; 3: 21–4. [in Russian]
9. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66 (5): 410–5.
10. Smith M, Hagerty KA, Skipper B et al. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29 (1): 44–50.
11. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (8): 1061–5.
12. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1156–8
13. Heller DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause* 2011; 18 (4): 412–5.
14. Евсеева М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщины с послед-

- ствиями хронического воспаления органов малого таза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Evseeva M.M. *Estestvennye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii zhenshchin s posledstviiami khronicheskogo vospaleniia organov malogo taза*. *Autoref. dis. ... d-ra med. nauk*. М., 2008. [in Russian]
15. Бойчук Н.В. Особенности прегравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008. / Boichuk N.V. *Osobennosti pregravidarnoi podgotovki, techeniia beremennosti i rodov u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti na fone khronicheskogo endometrita*. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk*. Irkutsk, 2008. [in Russian]
16. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Озерова Р.И. Независимая беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Dobrokhotova Ju.E., Dzjobava E.M., Ozerova R.I. *Nerazvivaiushchiasia beremennost'*. М.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
17. Sharma M, Taylor A, Di Spiezio Sardo A. Outpatient hysteroscopy: Traditional versus the «no-touch» technique. *BJOG* 2005; 112: 963–7.
18. Шуриалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 36–9. / Shurbalina A.V. *Khronicheskiy endometrit: sovremennye vzglady na problemu*. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 36–9. [in Russian]
19. Boos C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29 (6): 507–13.
20. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (5): 1325–9.
21. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 1026–30.
22. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М., 2009; 479. / *Rannie sroki beremennosti*. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М., 2009; 479. [in Russian]
23. Левиасвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г. и др. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 65–9. / Leviasvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. *Otsenka retseptivnosti endometriia u patientok s bezuspeshnymi programmami ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia v anamneze*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4 (1): 65–9. [in Russian]
24. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит. *Архив патологии*. 2000; 3 (62): 48–52. / Kuznetsova A.V. *Khronicheskiy endometrit*. *Arkhiv patologii*. 2000; 3 (62): 48–52. [in Russian]
25. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: Сотис, 2004. / Khamelnitskii O.K. *Tsitologicheskaia i gistologicheskaia diagnostika zabolevanii sheiki i tela matki*. SPb.: Sotis, 2004. [in Russian]
26. Takebayashi A et al. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis. *PLoS ONE* 2014; 9 (2): 88354–7.
27. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol* 2010; 41 (1): 33–7.
28. Афян А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2014; 16 (5): 78–83. / Afyan A.I., Dolgushina N.V. *Thin endometrium in ivf practice (literature review)*. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 78–83. [in Russian]
29. Зароченцева Н.В., Аршакаян А.К., Меньшикова Н.С. и др. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 5: 21–7. / Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Menshikova N.S. i dr. *Khronicheskiy endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 5: 21–7. [in Russian]
30. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия. *Гинекология*. 2014; 16 (5): 62–6. / Kalinchenko S.Yu., Zhilenko M.I., Gusakova D.A., Dymova A.V. *Women with hypoplastic endometrium: getting ready for pregnancy*. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 62–6. [in Russian]
31. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5. / Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rasidov T.N. i dr. *Problema tonkogo endometriia i vozmozhnye puti ee resheniia*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 5. [in Russian]

32. Quinn C, Casper R. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 229–36.
33. Гомболевская НА, Марченко ЛА. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012; 9: 42–6. / Gombolevskaia NA, Marchenko LA. *Sovremennye kriterii diagnostiki khronicheskogo endometrita (obzor literatury)*. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2012; 9: 42–6. [in Russian]
34. Loke YW, King A. *Human implantation. Cell biology and immunology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
35. Kammerer U et al. *Immunology of human endometrium*. *Immunology* 2004; 209: 569–74.
36. Keskin DB et al. TGF beta promotes CD 16+ peripheral blood NK cells in vivo CD 16 – NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3378–83.
37. Гомболевская НА, Бурменская ОВ, Демуря ТА и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 35–40. / Gombolevskaia NA, Burmenskaia OV, Demura TA i dr. *Otsenka ekspressii mRNK genov tsitokinov v endometrii pri khronicheskom endometrite*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2013; 11: 35–40. [in Russian]
38. Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM et al. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet Res* 2012; 8: 41.
39. Ju J, Li L, Xie J et al. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. *Exp Ther Med* 2014; 8 (6): 1896–900.
40. Turner ML, Healey GD, Sheldon IM. Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 (4): 402–9.
41. Vercellini P, Viganelli P, Somigliana E et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (5): 261–75.
42. Chen Y, Chang Y, Yao S. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 15 (6–7): 1343–50.
43. Мальцева ЛИ, Смолина ГР, Шарипова РИ и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 5: 102–5. / Mal'tseva LI, Smolina GR, Sharipova RI i dr. *Khronicheskii endometrit v praktike akusbera-ginekologa*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2015; 5: 102–5. [in Russian]
44. Петров ЮА. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11: 563–5. / Petrov YuA. *Sovremennye aspekty lecheniia khronicheskogo endometrita*. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2011; 11: 563–5. [in Russian]
45. Дубницкая ЛВ, Назаренко ТА. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Мед. альманах*. 2010; 2 (11): 182–4. / Dubnitskaia LV, Nazarenko TA. *Khronicheskii endometrit: sovremennye podkhody k terapii*. *Med. al'manakh*. 2010; 2 (11): 182–4. [in Russian]
46. Исаков ВА, Архитова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. / Isakov VA, Arkhitova EI, Isakov DV. *Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlia vrachei*. SPb: SpetsLit, 2006. [in Russian]
47. Ходжаева ЗС, Мусиенко ЕВ. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщины с повторными потерями беременности в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2011; 8: / Khodzhaeva ZS, Musienko EV. *Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie issledovaniia sekretsii angiogennykh faktorov v luteinovou fazu menstrual'nogo tsikla u zhenshchiny s povtornymi poteriami beremennosti v anamneze*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2011; 8: [in Russian]
48. Gutarra-Vilchez RB, Urrutia G, Glujovsky D et al. Vasodilators for women undergoing fertility treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD010001.
49. Malinova M, Abouyta T, Krasteva M. The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women. *Akusberstvo i ginekologiya* 2013; 52 (1): 26–30.
50. Унанян АЛ, Коссович ЮМ. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35–40. / Unanian AL, Kossovich YuM. *Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibrozirovushchei terapii*. *Lechasbchii vrach*. 2012; 11: 35–40. [in Russian]
51. Лебедев ВА, Паиков ВМ, Клиндухов ИА. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент*. 2012; 5. / Lebedev VA, Paikov VM, Klindukhov IA. *Sovremennye printsipy terapii bolnykh s khronicheskim endometritom*. *Trudnyi tsient*. 2012; 5. / Unanian AL, Kossovich YuM. *Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibrozirovushchei terapii*. *Lechasbchii vrach*. 2012; 11: 35–40. [in Russian]
52. Манухин ИБ, Колесов АА, Семцова НА и др. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2013; 5. / Manukhin IB, Kolesov AA, Semtsova NA i dr. *Profilaktika priyuchnogo nevyshivaniia u patientsok s nerazvivaiushchiesia beremennost'iu na fone khronicheskogo endometrita*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2013; 5. [in Russian]
53. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53 (9): R61–109.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серебренникова Клара Георгиевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru

Арутюнян Нарина Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: 79687286886@yandex.ru

Алехин Александр Иванович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по научной деятельности ФГБУЗ ЦКБ РАН