

УДК 618.14-002

DOI 10.23648/UMBJ.2017.26.6218

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ В АСПЕКТЕ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.В. Козырева<sup>1</sup>, Л.Ю. Давидян<sup>2</sup>, В.В. Коменова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» г. Ульяновск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

e-mail: miss\_smile\_777@mail.ru

*Цель работы – сопоставить морфологический и иммуногистохимический методы исследования у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности.*

*Материалы и методы. Обследовано 69 женщин с бесплодием (I группа) и 36 с невынашиванием беременности (II группа). Всем проведена пайпель- или аспирационная биопсия эндометрия с последующим морфологическим, иммуногистохимическим и бактериологическим исследованием.*

*Результаты. Иммуногистохимический метод исследования является высокоспецифичным и высокочувствительным и позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса. Хронический эндометрит и вызванные им морфофункциональные изменения в эндометрии являются ведущей причиной бесплодия и невынашивания беременности. Частота встречаемости этой патологии составляет  $72,5 \pm 5,4$  % у пациенток с бесплодием и  $86,1 \pm 5,8$  % у женщин с невынашиванием беременности репродуктивного возраста (24–35 лет) ( $p > 0,05$ ). Нарушение рецепторного аппарата эндометрия выявляется практически у всех обследуемых пациенток с хроническим эндометритом в обеих группах.*

*Заключение. Хронический эндометрит не всегда сопровождается наличием повреждающего микробного компонента. Очень часто он связан с вирусной инвазией, что достаточно сложно идентифицировать и определить.*

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, иммуногистохимия, пайпель-биопсия, аспирационная биопсия эндометрия, рецепторная экспрессия, эндометрий, гистология.

**Введение.** Воспалительные заболевания половой сферы у женщин представляют собой значительную и до сих пор не решенную проблему современной гинекологии [1]. Частота данной патологии не имеет тенденции к снижению, указанные заболевания по-прежнему занимают лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости [2].

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к отдельной нозологии, относящейся к воспалительным заболеваниям органов малого таза, – хроническому эндометриту. Хронический воспалительный

процесс в эндометрии является одной из основных причин нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО, гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции [3, 4].

Хронический эндометрит – это заболевание, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки [5].

Морфологическое исследование эндометрия на 7–11-е дни менструального цикла, как правило, является основополагающим в постановке диагноза [6]. Главная проблема заключается в том, что для исследования необходим материал, который получается в результате биопсии или выскабливания стенок полости матки. Эта манипуляция является инвазивной и влечет за собой отрицательные последствия: травматическое повреждение и разрушение рецепторного аппарата и сосудистого русла, активацию воспаления и др. [2].

Отметим, что кюретаж выполняется в условиях стационара с внутривенной анестезией. Биопсию эндометрия целесообразно производить под гистероскопическим наблюдением.

В амбулаторных условиях это возможно при наличии условий офисной гистероскопии.

Менее агрессивной является биопсия эндометрия с помощью аспирационной кюретки Pipelle или мануального вакуумного аспиратора Iras MVA Plus [7].

В последнее время все чаще стали прибегать к иммуногистохимическому исследованию с целью верификации хронического эндометрита и определения состояния рецепторов к половым стероидам. Метод является важным дополнением к морфологической характеристике эндометрия и помогает более полно интерпретировать клиническую картину [8].

**Цель исследования.** Сопоставить иммуногистохимическую и морфологическую диагностику хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности.

В связи с поставленной целью задачами исследования явились:

Оценить распространенность хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности по данным УЗ-сканирования.

Провести комплексную морфологическую и иммуногистохимическую оценку состояния эндометрия при хроническом эндометрите.

Определить диагностическую значимость биопсии эндометрия как амбулаторной процедуры в установлении причины беспло-

дия и выяснении причин невынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Для реализации поставленных задач нами проведено комплексное обследование женщин, обратившихся за помощью на специализированный прием по проблемам репродуктивного здоровья в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, медицинские центры Allegris и «Мой доктор».

Обследовано 69 женщин с бесплодием (I группа) и 36 с невынашиванием беременности (II группа).

У всех пациенток вышеуказанных групп собраны анамнестические данные, проведено обследование, включающее оценку микробного пейзажа влагалища и цервикального канала путем микроскопии мазка; исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие в цервикальном канале *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Virus* 1-го и 2-го типов.

Исследование качества эндометрия и содержимого полости матки проводилось путем пайпель-биопсии и аспирационной биопсии эндометрия мануальным вакуумным аспиратором Iras MVA Plus с последующим гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим исследованиями эндометрия. Биопсия проводилась по стандартной методике на 7–11-е дни менструального цикла. Материал, полученный двумя вышеперечисленными способами из полости матки, фиксировался в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина в двух пробирках и направлялся в лабораторию патоморфологической диагностики для проведения гистологического и иммуногистохимического исследований. После стандартной гистологической проводки на полуавтоматическом микротоме получались срезы толщиной 5–7 мкм. Полученные срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Микроскопические препараты исследовались методом обзорной микроскопии, которая осуществлялась на световых микроскопах Carl Zeiss (Германия).

Также проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани эндометрия с помощью пероксидазной техники на парафи-

новых срезах толщиной 3–4 мкм. Срезы депарафинировались и проводились по спиртам нисходящей концентрации. Демаскировка осуществлялась в растворе цитратного буфера 0,01 М рН 6,0 для белка Ki-67 и белка c-erb-B2/HER2/neu и в растворе ЭДТА 0,001 М рН 9,0 для рецепторов эстрогенов и прогестерона на водяной бане в течение 20 мин.

Были использованы система детекции UltraVision Quanto (ДАКО, Дания) и моноклональные мышинные антитела фирмы ДАКО: к рецепторам эстрогена (клон 1D5), прогестерона (клон PgR 636), к белку Ki-67 (клон MIB-1); поликлональные кроличьи антитела Her2 в разведении 1:700: к рецепторам лимфоцитов CD3 (клон SP 7), CD4 (клон 4B12), CD8 (клон), CD138 (клон), к эпидермальному фактору роста EGFR (клон) и андрогеновым рецепторам (клон).

Для определения уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов использовалась полуколичественная система Allred Scoring Guidline оценки процента окрашенных клеток (proportion score, PS) и интенсивности окраски клеток (intensity score, IS), которые затем суммировались: TS (total score)=PS+IS. Процент окрашенных клеток оценивался в баллах: 0 – 0 % клеток, 1 – 0,1–1 % клеток, 2 – 2–10 % клеток, 3 – 11–33 % клеток, 4 – 34–66 % клеток, 5 – 67–100 % клеток. Интенсивность окрашивания оценивалась в баллах: 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное, 3 – выраженное окрашивание. Таким образом, результат Allred Score колебался от 0 до 8 баллов.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществлялись на микроскопе AxioLab (Carl Zeiss Jena, Germany) с использованием цифровой фотокамеры (Carl Zeiss Jena, Germany). Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводился под увеличением объектива  $\times 20$ ,  $\times 40$ .

Всем пациенткам обязательно проводилось ультразвуковое исследование на 15–22-е дни менструального цикла с целью определения соответствия структуры и толщины эндометрия второй фазе менструального цикла на аппаратах Sono Scape и Mindray

(Китай), включая цветное доплеровское картирование.

Статистическая обработка полученного материала основывалась на рекомендациях О.Ю. Ребровой [12] и проводилась с использованием возможностей программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В ней же производилось распределение материала и формирование групп. При проверке гипотез для сравнимых выборок применялся t-критерий Стьюдента для парных сравнений:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Различия в показателях выборки считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Под нашим наблюдением находилось 105 пациенток репродуктивного возраста (24–35 лет), средний возраст составил  $27,3 \pm 1,5$  года. Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст, наличие нарушений репродуктивной функции. Критерии исключения – беременность, онкологические заболевания, опухоли яичников.

Проведенный клинико-статистический анализ подтвердил сопоставимость обследуемых групп по основным анализируемым показателям.

В ходе работы проанализированы особенности нарушений репродуктивной системы у обследованных пациенток, осложнения и исходы предыдущих беременностей.

Полученные данные показали, что длительность бесплодия в I группе в среднем составляла  $5,0 \pm 1,1$  года. Первичным бесплодием страдали 39 ( $56,5 \pm 6,0$  %) женщин, у остальных пациенток бесплодие было вторичным. Предшествующие беременности закончились абортми у 14 ( $20,3 \pm 4,9$  %) пациенток, у 7 ( $10,1 \pm 3,7$  %) обследуемых были самопроизвольные выкидыши. Такой же удельный вес имели неразвивающиеся беременности. Внематочные беременности были выявлены у 2 ( $2,9 \pm 2,0$  %) женщин.

У пациенток II группы общее число маточных беременностей составило 54. В анамнезе аборты были у 14 ( $38,9 \pm 8,2$  %) женщин ( $p > 0,05$ ), выкидыши – у 17 ( $47,2 \pm 8,4$  %) ( $p < 0,001$ ), неразвивающиеся беременности – у 23 ( $63,9 \pm 8,1$  %) ( $p < 0,001$ ), на внематочные

беременности указали 5 (13,9±5,8 %) пациенток ( $p>0,05$ ).

Начало возраста половой жизни не имело различий и в среднем составило 19,2±0,4 года, менархе – с 13,1±0,8 года по 4–5 дней, через 27–28 дней. У женщин, страдающих невынашиванием, вредных привычек не отмечалось. Четыре (5,8±2,8 %) бесплодные пациентки курили. 64 (92,7±3,1 %) женщины I группы и 33 (91,7±4,7 %) II группы были замужем ( $p>0,05$ ).

Из гинекологической патологии сальпингоофоритом страдали чаще бесплодные – 28 (40,6±6,0 %) чел., в сравнении с женщинами с привычной потерей беременности – 8 (22,2±7,0 %) чел. ( $p<0,05$ ). Высокий удельный вес заболеваний, передающихся половым путем, наблюдался у женщин с невынашиванием беременности – у 16 (44,4±8,4 %) против 26 (37,7±5,9 %) женщин с бесплодием ( $p>0,05$ ). Оперативные вмешательства на женских половых органах были у 11 (30,6±7,8 %) и 16 (23,2±5,1 %) пациенток соответственно ( $p>0,05$ ). Не указали на гинекологические заболевания в анамнезе 6 (8,7±3,4 %) бесплодных женщин. В группе с привычной потерей беременности таких пациенток не было.

В структуре экстрагенитальной патологии заболевания щитовидной железы чаще были у пациенток с невынашиванием беременности – у 8 (22,2±7,0 %) чел. против 11 (15,9±4,4 %) женщин с бесплодием ( $p>0,05$ ). Метаболический синдром отмечен у 6 (16,7±6,3 %) и 7 (10,1±3,7 %) чел. соответственно ( $p>0,05$ ). Отсутствие экстрагенитальной патологии наблюдалось чаще у женщин с привычной потерей беременности (11 (30,6±7,8 %) чел.) по сравнению с женщинами с бесплодием (9 (13,0±4,1 %) чел.) ( $p<0,05$ ).

При бактериологическом исследовании аспиратов из полости матки роста микрофлоры не выявлено у 31 (86,1±5,8 %) пациентки с невынашиванием беременности и 51 (73,9±5,3 %) женщины с бесплодием ( $p>0,05$ ). В группе с привычной потерей беременности чаще выявлялись *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus agalactiae*, в группе с бесплодием – условно патогенные микроорганизмы рода *Staphy-*

*lococcus* и грибы рода *Candida*. Все женщины получили специфическую антибактериальную и антимикотическую терапию.

В результате гистологического и иммуногистохимического исследований были получены следующие данные. Изменения в эндометрии определялись у 50 (72,5±5,4 %) пациенток с бесплодием и 31 (86,1±5,8 %) женщины с невынашиванием беременности ( $p>0,05$ ). Как при привычной потере беременности, так при бесплодии чаще выявлялась морфологическая картина, соответствующая хроническому эндометриту в сочетании с типичной гиперплазией эндометрия или с железистым полипом эндометрия, – у 37 (53,6±6,0 %) и 20 (55,6±8,4 %) чел. соответственно ( $p>0,05$ ).

В зависимости от особенностей общей и тканевой реактивности, продолжительности заболевания, наличия обострений и степени их выраженности морфологическими критериями постановки диагноза «хронический эндометрит» явились:

- воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно;
- наличие плазматических клеток;
- альтерация стромы эндометрия, в т.ч. фиброз;
- склеротические изменения спиральных артерий;
- деформация желез;
- очаговая гиперплазия базального слоя.

Также встречалась интраэпителиальная неоплазия – у 4 (5,8±2,8 %) женщин с бесплодием и 3 (8,3±4,7 %) пациенток с невынашиванием беременности ( $p>0,05$ ). Кроме вышеперечисленной патологии, выявлялись также железисто-фиброзно-ангиоматозные полипы цервикального канала как в сочетании с хроническим эндометритом, так и без него и неизмененные формы умеренно и ярко выраженного хронического эндометрита.

Нарушение рецепторного аппарата эндометрия выявлялось практически у всех обследуемых пациенток с хроническим эндометритом в обеих группах. Изменение чувствительности эстрогеновых и прогестероно-

вых рецепторов наблюдалось у всех женщин (100 % случаев). Выраженная и умеренная экспрессия лимфоцитов встречалась у 57 (82,6±4,6 %) женщин с бесплодием и 20 (55,6±8,4 %) пациенток с невынашиванием беременности ( $p < 0,05$ ). Отсутствие экспрессии эпидермального фактора роста отмечалось в обеих группах, наличие экспрессии андрогеновых рецепторов – только у 19 (27,5±5,4 %) бесплодных женщин ( $p < 0,001$ ).

При исследовании маркера пролиферативной активности Ki-67 выявлено усиление его экспрессии у 33 (47,8±6,1 %) пациенток с бесплодием и 8 (22,2±7,0 %) женщин с невынашиванием беременности ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, хронический эндометрит и вызванные им морфофункциональные изменения в эндометрии являются ведущей причиной бесплодия и невынашивания беременности, что соответствует имеющимся литературным данным [9]. Частота встречаемости этой патологии составляет 72,5±5,4 % у пациенток с бесплодием и 86,1±5,8 % у женщин с невынашиванием беременности ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Результат проведенной работы свидетельствует о том, что иммуногистохимический метод исследования является высокоспецифичным и высокочувствительным и позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет существенное значение для определения тактики лечения. В связи с этим исследования иммуногистохимическим методом необходимо проводить всем пациенткам с невынашиванием беременности, бесплодием, неудачными попыт-

ками ЭКО, перед процедурами вспомогательных репродуктивных технологий. Методом выбора диагностики данной патологии в амбулаторных условиях является пайпель- или аспирационная биопсия эндометрия. В то же время до настоящего времени «золотым стандартом» диагностики продолжает оставаться гистологический метод исследования [10, 11].

В процессе обследования пациенток с хроническим эндометритом выявлены значительные структурные изменения и тяжелые расстройства рецепторного аппарата, включающие клеточный и медиаторный дисбаланс. Морфологически это проявилось очаговой гиперплазией эндометрия, полипами и атрофией эндометрия с нарушением клеточной пролиферации и апоптозом. Данные изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных хроническим эндометритом. Клинически это проявляется невынашиванием беременности и, как крайний вариант, – бесплодием.

Хронический эндометрит не всегда сопровождается наличием повреждающего микробного компонента. Очень часто он связан с вирусной инвазией, что достаточно сложно идентифицировать и определить. Поэтому при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса нет необходимости рутинно применять антибактериальную терапию. Основу должна составлять метаболическая, иммунокорректирующая, гормонотерапия и физиотерапевтические методы лечения.

## Литература

1. *Akopian A.L., Pisarska M.D., Wang E.T.* The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33 (4): 298–304. Doi: 10.1055/s-0035-1554916.
2. *Плясунова М.П., Хлыбова С.В.* Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. *Вятский медицинский вестник.* 2013; 13: 1–18.
3. *Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Yamada H.* Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75 (1): 13–22. Doi: 10.1111/aji.12438.
4. *McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D.* Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (4): 1026–1030. Doi:

- 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
5. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом. РМЖ. 2013; 14: 751–754.
  6. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 64.
  7. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Khelashvili I.G. Morphofunctional characteristics of impaired endometrial receptivity in chronic endometritis. *Arkh. Patol.* 2014; 76 (3): 53–58.
  8. Зуев В.М., Александров М.Т., Калинина Е.А., Кукушкин В.И. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии. *Гинекология.* 2014; 5: 67–72.
  9. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин. *Проблемы здоровья и экологии.* 2015; 3 (45): 9–16.
  10. Бочков В.В., Плеханов А.Н., Цыденова Ц.Б. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика. *Вестник Бурятского государственного университета.* 2015; 12: 30–38.
  11. Bouet P.E., El. 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; 105 (1): 106–110. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
  12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера; 2002. 312.

## CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE CONTEXT OF INFERTILITY AND MISCARRIAGE

E.V. Kozyreva<sup>1</sup>, L.Yu. Davidyan<sup>2</sup>, V.V. Kometova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>3</sup>Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

e-mail: miss\_smile\_777@mail.ru

*The objective of the study is to compare morphological and immunohistochemical diagnostic techniques for treating women with infertility and miscarriage.*

*Materials and Methods.* 69 women with infertility (1<sup>st</sup> group) and 36 women with miscarriage (2<sup>nd</sup> group) were examined during the trial. All women underwent Pipelle endometrial biopsy or endometrial aspiration biopsy with further morphological, immunohistochemical and bacteriological examination.

*Results.* Immunohistochemical diagnostic technique is highly specific and sensitive. It allows not only to identify the type of infectious agent but also to determine the stage of the process. Chronic endometritis and precipitated morphological changes are the main reasons for infertility and miscarriage. The frequency of this pathology is 72.5±5.4 % for the patients with infertility and 86.1±5.8 % for the women of reproductive age (24–35 years old) with miscarriage ( $p>0,05$ ). The disturbance of endometrial receptor mechanism is detected almost in all patients (in both groups) with chronic endometritis.

*Conclusion.* Chronic endometritis isn't always accompanied by damaging microbial component. It is often due to viral invasion, which is very difficult to identify.

**Keywords:** chronic endometritis, infertility, miscarriage, immunohistochemistry, pipelle biopsy, endometrial aspiration biopsy, receptor expression, endometrium, endometrium.

### References

1. Akopians A.L., Pisarska M.D., Wang E.T. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33 (4): 298–304. Doi: 10.1055/s-

- 0035-1554916.
2. Plyasunova M.P., Khlybova S.V. Khronicheskiy endometrit kak odna iz aktual'nykh problem v sovremennoy ginekologii [Chronic endometritis as one of the most topical problems in modern gynecology]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2013; 13: 1–18 (in Russian).
  3. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75 (1): 13–22. Doi: 10.1111/aji.12438.
  4. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (4): 1026–1030. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
  5. Motovilova T.M., Kachalina T.S., Anikina T.A. Al'ternativnyy podkhod k lecheniyu bol'nykh s khronicheskim nespetsificheskim endometritom [Alternative approach to treating patients with chronic nonspecific endometritis]. *RMZh*. 2013; 14: 751–754 (in Russian).
  6. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Khronicheskiy endometrit: rukovodstvo* [Chronic endometritis: manual]. Moscow: GEOTAR – Media; 2013. 64 (in Russian).
  7. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Khelashvili I.G. Morphofunctional characteristics of impaired endometrial receptivity in chronic endometritis. *Arkh. Patol.* 2014; 76 (3): 53–58.
  8. Zuev V.M., Aleksandrov M.T., Kalinina E.A., Kukushkin V.I. Pregravidarnaya podgotovka: sovremennyye aspekty i novyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya na osnove lazernoy ramanovskoy spektroskopii i fotoimmunnyy terapii [Pregravid preparation: current aspects and new technologies of diagnosis and treatment on the basis of laser Raman spectroscopy and photo-immune therapy]. *Ginekologiya*. 2014; 5: 67–72 (in Russian).
  9. Lyzikova Yu.A. Khronicheskiy endometrit kak prichina narusheniy reproduktivnoy funktsii u zhenshchin [Chronic endometritis as a cause of disorders of the female reproductive function]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015; 3 (45): 9–16 (in Russian).
  10. Bochkov V.V., Plekhanov A.N., Tsydenova Ts.B. Khronicheskiy nespetsificheskiy endometrit: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, faktory riska, diagnostika [Chronic nonspecific endometritis: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis]. *Vestnik buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 12: 30–38 (in Russian).
  11. Bouet P.E., El. 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; 105 (1): 106–110. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.