

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40>



УДК: 618.145-007.415:618.177-089.888.11

Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ)

В.Н. Локшин¹, И.И. Куценко², И.О. Боровиков², В.П. Булгакова², Е.И. Кравцова², М.И. Бирюкова²,
О.И. Боровикова², Ю.В. Никогда²

¹ Товарищество с ограниченной ответственностью «Международный клинический центр репродуктологии “Persona”», ул. Утепова, д. 32а, г. Алматы, 050000, Республика Казахстан

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью хронического эндометрита, его ролью в женской инфертильности, неудачах имплантации при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий и привычном невынашивании беременности, а также отсутствии единой стратегии в диагностике и лечении данной патологии. Этот систематический обзор с метаанализом посвящен оценке влияния хронического эндометрита и его терапии на исход экстракорпорального оплодотворения. Также был проведен анализ влияния хронического эндометрита различных степеней тяжести на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. **Цель исследования** — анализ влияния хронического эндометрита различной степени тяжести и его лечения на исходы экстракорпорального оплодотворения. **Методы.** С помощью поисковых систем PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Международного реестра клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения, национальной библиографической базы данных научного цитирования был проведен систематический литературный поиск за последние 12 лет статей, отвечающих следующим критериям: рандомизированное контролируемое исследование влияния хронического эндометрита различной степени тяжести на фертильность и способы его лечения. Рассчитаны показатели: частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей. Включено в общей сложности 4145 пациентов (из десяти исследований). Метаанализ выполнялся с помощью прикладных программ Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Оценка степени неоднородности: считалась низкой при $I^2 < 30\%$, умеренной — $30-50\%$, высокой — $>50\%$. **Результаты.** Женщины с хроническим эндометритом имели более низкую частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 1,97; $p = 0,02$) и частоту клинической беременности (OR 2,28; $p = 0,002$) по сравнению с женщинами без него. Излечение хронического эндометрита увеличило частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 5,33; $p < 0,0001$) и частоту клинической беременности (OR 3,64; $p = 0,0001$). Результаты экстракорпорального оплодотворения были сопоставимы между женщинами после терапии хронического эндометрита и женщинами без него (частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей: $p = ns$). Женщины с тяжелой степенью хронического эндометрита имели более низкую частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 0,43; $p = 0,003$) и частоту клинической беременности (OR 0,40; $p = 0,0007$). Легкая степень хронического эндометрита не демонстрировала существенного влияния на исходы экстракорпорального оплодотворения (частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей: $p = ns$). **Заключение.** Проведенный метаанализ показал, что хронический эндометрит значительно снижает частоту продолжающейся беременности/рождаемости и частоту клинической беременности у инфертильных женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения. Важно отметить, что антибактериальная терапия таких пациенток способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий, сопоставимых с результатами пациенток без хронического эндометрита. Негативное влияние этой патологии на имплантационные свойства эндометрия наиболее часто проявляется при ее тяжелом течении, тогда как легкая форма практически не влияет на успех экстракорпорального оплодотворения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, бесплодие, повторные неудачи имплантации, экстракорпоральное оплодотворение, плазматические клетки, иммуногистохимия, гистероскопия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Локшин В.Н., Куценко И.И., Боровиков И.О., Булгакова В.П., Кравцова Е.И., Бирюкова М.И., Боровикова О.И., Никогда Ю.В. Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 15–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Куценко И.И. является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, представленные в исследовании, являются результатом анализа уже существующей научной литературы, которая общедоступна и находится в открытом доступе. Ознакомиться с исходными данными можно через список литературы, представленный в конце данной публикации.

© Локшин В.Н., Куценко И.И., Боровиков И.О., Булгакова В.П., Кравцова Е.И., Бирюкова М.И., Боровикова О.И., Никогда Ю.В., 2023

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 19 от 20.09.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: В. Н. Локшин, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, В. П. Булгакова, Е. И. Кравцова, М. И. Бiryukova, О. И. Боровикова, Ю. В. Никогда — разработка концепции и дизайна исследования; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, — сбор данных; В. Н. Локшин, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, М. И. Бiryukova, О. И. Боровикова, Ю. В. Никогда — анализ и интерпретация результатов; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, М. И. Бiryukova, О. И. Боровикова — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, Ю. В. Никогда — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В. Н. Локшин, И. И. Куценко, В. П. Булгакова, М. И. Бiryukova, О. И. Боровикова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 15.12.2022 / Получена после доработки: 27.07.2023 / Принята к публикации: 01.09.2023

Chronic endometritis and infertility — *in vitro* fertilization outcomes: systematic review and meta-analysis

Vyacheslav N. Lokshin¹, Irina I. Kutsenko², Igor O. Borovikov², Vera P. Bulgakova², Elena I. Kravtsova², Maria I. Biryukova², Olga I. Borovikova², Julia V. Nikogda²

¹ “Persona” International Clinical Center for Reproductive Medicine, Utepova str., 32a Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan

² Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

³ Progress Plus, Centrum clinic, Gogolya str., 40, Belorechensk, 352630, Russia

ABSTRACT

Background. The relevance of the problem is related to the high prevalence of chronic endometritis (CE); its role in female infertility, implantation failures during assisted reproductive technology procedures, and recurrent miscarriage; as well as the lack of a unified strategy in the diagnosis and treatment of this pathology. The present systematic review with a meta-analysis focuses on evaluating the impact of CE and its therapy on the outcome of *in vitro* fertilization. In addition, the effect of CE of various severity on the outcomes of assisted reproductive technologies is analyzed. **Objective.** To analyze the effect of CE of varying severity and its treatment on the outcomes of *in vitro* fertilization. **Methods.** Using PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), WHO International Clinical Trials Registry, and Russian Science Citation Index, a systematic search was conducted for articles published over the past 12 years that met the following criteria: randomized controlled trial examining the effect of CE of varying severity on fertility and ways to treat it. The following indicators were calculated: ongoing pregnancy/live birth, clinical pregnancy, and miscarriage rates. A total of 4145 patients (from ten studies) were included. A meta-analysis was performed using Stata 11.0 software (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). The heterogeneity was considered low at $I^2 < 30\%$, moderate at $30\text{--}50\%$, and high at $> 50\%$. **Results.** Women with CE exhibited lower ongoing pregnancy/live birth (OR 1.97; $p = 0.02$) and clinical pregnancy rates (OR 2.28; $p = 0.002$) as compared to women without it. CE treatment increased the ongoing pregnancy/live birth (OR 5.33; $p < 0.0001$) and clinical pregnancy rates (OR 3.64; $p = 0.0001$). *In vitro* fertilization outcomes were comparable in women treated for CE and women without CE (ongoing pregnancy/live birth rate, clinical pregnancy rate, and miscarriage rate: $p = ns$). Women with severe CE exhibited lower ongoing pregnancy/live birth (OR 0.43; $p = 0.003$) and clinical pregnancy rates (OR 0.40; $p = 0.0007$). Mild CE showed no significant effect on *in vitro* fertilization outcomes (ongoing pregnancy/live birth rate, clinical pregnancy rate, and miscarriage rate: $p = ns$). **Conclusion.** The conducted meta-analysis showed that CE significantly reduces the ongoing pregnancy/live birth and clinical pregnancy rates in infertile women undergoing *in vitro* fertilization. Noteworthy is that antimicrobial therapy in such patients improves the results of assisted reproductive technologies, which are comparable to those of patients without CE. The negative impact of this pathology on the implantation capacity of the endometrium is most often observed in the severe form, while its mild form has virtually no effect on the *in vitro* fertilization outcome.

KEYWORDS: Chronic endometritis; infertility; recurrent implantation failure; *in vitro* fertilization; plasma cells; immunohistochemistry; hysteroscopy

FOR CITATION: Lokshin V.N., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Bulgakova V.P., Kravtsova E.I., Biryukova M.I., Borovikova O.I., Nikogda Ju.V. Chronic endometritis and infertility — *in vitro* fertilization outcomes: systematic review and meta-analysis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 15–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40>

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.)) is an editorial board member of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data presented in the study are the result of analyzing already existing scientific literature that is publicly available and in the public domain. To get acquainted with the original data, please refer to the list of references at the end of this publication.

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Helsinki Declaration standards and is approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 19 as of September 20, 2021) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, V.P. Bulgakova, E.I. Kravtsova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova, Ju.V. Nikogda — concept formulation and study design; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova — data collection; V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova, Ju.V. Nikogda — analysis and interpretation of the obtained results; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova — literature review and statistical analysis; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, Ju.V. Nikogda — drafting of the manuscript and preparation of its final version; V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 15.02.2022 / **Received after revision:** 27.07.2023 / **Accepted:** 01.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Прятое в настоящее время определение понятия «хронический эндометрит» (ХЭ) было дано в 2018 году I. Moreno, E. Cicinelli et al. — это хроническое воспалительное состояние эндометрия, вызванное его аномальным микробиомом [1]. В последние годы наблюдается все больший интерес к этой патологии, что в первую очередь связано с его предполагаемой ролью в бесплодии, привычной потере беременности и повторных неудачах имплантации (recurrent implantation failure — RIF) при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2–10]. Отмечено, что при этих состояниях распространенность ХЭ превышает 30% [11–14].

Имеются различные теории для объяснения связанных с ХЭ нарушений имплантационных свойств эндометрия [15–20]: активация локальных воспалительных процессов с измененной секрецией цитокинов и хемокинов [19, 21–25], аномальная лейкоцитарная инфильтрация, децелуляризация и васкуляризация в слизистой оболочке полости матки [13, 19, 23, 24, 26, 27, 29, 30], измененная сократительная способность матки [16, 28]. Хотя данные теории, безусловно, отражают некоторые особенности патогенеза ХЭ, имеющиеся сейчас доказательства корреляции между этой патологией и дефектами имплантации часто основаны на данных исследований, не лишенных недостатков, таких как гетерогенная выборка и сомнительные критерии диагностики ХЭ) [31, 32]. Поэтому научное сообщество по-прежнему разделено между исследователями, которые за, и теми, кто против признания того, что ХЭ является реальной причиной женского бесплодия.

Одним из наиболее часто задаваемых вопросов, касающихся ХЭ, является методология, используемая для его диагностики. Гистероскопия обладает достаточной чувствительностью, но сильно зависит от специалиста [33–35]. По этой причине текущим «золотым стандартом» для диагностики ХЭ является детекция плазматических клеток (ПК) в биоптатах эндометрия [36–38]. В то же время остается спорным вопрос о количестве ПК, необходимых для постановки диагноза ХЭ [38, 39].

В настоящем систематическом обзоре с метаанализом мы провели анализ научных и клинических исследований бесплодных женщин с повторными неудачами протокола

ЭКО — в частности, проведено исследование роли ХЭ в ухудшении исходов ЭКО, также дана оценка влиянию лечения ХЭ на исходы ЭКО, кроме того, мы проанализировали способность к нарушению имплантации в зависимости от различных степеней тяжести ХЭ (определяемой по инфильтрации плазматическими клетками).

Цель исследования — анализ влияния хронического эндометрита различной степени тяжести и его лечения на исходы экстракорпорального оплодотворения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Систематический обзор с метаанализом был представлен в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [40].

Критерии приемлемости

Оценка исследований на соответствие критериям включения проводилась в три этапа: оценка заголовка, аннотации, полного текста статьи.

Критерии включения

Все исследования (экспериментальные и наблюдательные), оценивающие влияние хронического эндометрита на исход экстракорпорального оплодотворения.

Критерии исключения

Исследования, включающие пациенток с привычным невынашиванием; оценивающие показатели спонтанного зачатия у женщин с ХЭ; оценивающие другие типы воспаления эндометрия (острый, подострый или туберкулезный эндометрит).

Диагностические критерии

Хронический эндометрит определяли как наличие по меньшей мере одной стромальной плазматической клетки эндометрия во всем участке; метод оценки — иммуногистохимический (ИГХ) анализ для CD138⁺ (окрашивание — синдекан-1). Тяжелая степень ХЭ оценивалась как наличие ПК в ткани эндометрия в количестве ≥ 5 в поле зрения, легкая степень — 1–4 ПК в поле зрения (п/зр.).

Проводимые сравнения: 1) пациентки с ХЭ по сравнению с отсутствием ХЭ (с нормальной гистологией эндометрия); 2) пациентки с ХЭ (нелеченые или стойкие после антибиотикотерапии) по сравнению с леченым (после

антибиотикотерапии) ХЭ (биопсия эндометрия показала отсутствие ХЭ); 3) пациентки с леченым ХЭ (после антибиотикотерапии) по сравнению с отсутствием ХЭ (с нормальной гистологией эндометрия).

Также проводилось сравнение между пациентками с ХЭ, определяемое количеством ПК в ткани эндометрия ≥ 5 в поле зрения («тяжелая степень ХЭ») против 1–4 ПК («легкая степень»). Кроме того, подгруппу пациенток с 1–4 ПК сравнивали с пациентками без ХЭ.

Источники информации

Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах данных (PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Международный реестр клинических испытаний ВОЗ, РИНЦ), опубликованных на всех языках в период с января 2010 по январь 2022 г.

Стратегия поиска

Поисковый запрос включал следующие слова: «chronic endometritis»; «infertility»; «endometrial plasma cells (EPC)»; «CD-138 endometrium»; «hysteroscopy»; «in vitro fertilization (IVF)»; «assisted reproductive technologies (ART)»; «embryo transfer»; «recurrent implantation failure (RIF)». В русскоязычных базах использовали слова для поиска: «хронический эндометрит»; «бесплодие»; «плазматические клетки эндометрия (ЭПК)»; «CD-138+»; «гистероскопия»; «экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)»; «вспомогательные репродуктивные технологии (BPT)»; «перенос эмбрионов»; «повторные неудачи имплантации».

Отбор исследований

Исходно проводился скрининг названия и резюме потенциальных исследований, в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи. Были исключены обзоры, истории болезни, комментарии, письма. Для повышения прозрачности метода были отобраны только рандомизированные контролируемые исследования, проведенные с участием людей. Библиография всех найденных исследований была изучена с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дублирующие результаты, идентифицированные при поиске в различных базах данных, были также исключены.

Процесс сбора данных

Два исследователя независимо друг от друга изучили базы данных библиотек и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще один рецензент оценивал соответствие полного текста статей критериям включения. Спорные моменты разрешались путем совместного обсуждения. Для прозрачности и полной отчетности метаанализа поиск исследований был представлен в виде блок-схемы PRISMA.

Данные и обобщенная величина эффекта

Для получения зависимости «хронический эндометрит — исходы экстракорпорального оплодотворения»

первичными конечными точками метаанализа являлись показатели, включающие текущую беременность или живорождение (на пациентку — ЧПБ/ЧР), частоту клинических беременностей (на пациентку — ЧКБ), частоту выкидышей (на клиническую беременность — ЧВ). ЧПБ/ЧР («продолжающаяся беременность») — после 12 недель гестации; «живорождение» — рождение одного и более жизнеспособных детей; ЧКБ — наличие оплодотворенной яйцеклетки в полости матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) или других достоверных клинических признаках; ЧВ — потеря плода до 20-й недели беременности, выраженные в виде средних значений (M) \pm стандартных отклонений (SD).

Извлечение данных и оценка качества

Данные РКИ, соответствующие критериям включения и исключения, были извлечены рецензентами в соответствии с заранее определенными критериями. Особое внимание уделялось данным, касающимся диагностических критериев постановки диагноза «Хронический эндометрит», методам его терапии и результатам лечения (биохимическая, клиническая беременность, рождаемость, частота выкидышей). Все исследователи независимо друг от друга оценивали риск систематической ошибки в каждом исследовании на основе рекомендаций, представленных в кокрейновском справочнике по систематическим обзорам вмешательств, версия 5.1.0 (www.handbook.cochran.org). В ходе работы рецензенты также оценивали метод рандомизации, степень «ослепления» пациентов, медицинского персонала и исследователей, наличие и полноту представленных авторами данных о результатах.

Статистический анализ

Метаанализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ Stata 11.0 Review Manager (Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020, Oxford, United Kingdom). Результаты исследования были выражены с использованием отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ); значения $p < 0,05$ признаны статистически значимыми.

Синтез результатов

Оценка степени неоднородности: считалась низкой при $I^2 < 30\%$, умеренной — 30–50%, высокой — $> 50\%$. $I^2 > 50\%$ указал на значительную гетерогенность между исследованиями и не позволил полагаться на комбинацию результатов исследования, поэтому для обобщения результатов эффектов использовали модель случайных эффектов. К метаанализу была применена модель случайных эффектов (метод DerSimonian & Laird) [41]. Анализ подгрупп и чувствительности применялся для изучения источников гетерогенности в исследованиях. Условием было следование рекомендациям Кокрейновского справочника по оценке предвзятости публикаций [42].

Риск предвзятости в отдельных исследованиях

Для оценки риска смещения РКИ использованы рекомендации, представленные в Кокрейновском справочнике по систематическим обзорам. Оценивались следующие

щие критерии: наличие рандомизации, сокрытие порядка распределения, «ослепление» участников и персонала, «ослепление» исследователя, оценивающего исходы, наличие неполных данных по исходам, выборочное представление данных и другие риски смещения. Оценку риска систематической ошибки обозначали: «низкий риск» «+», сомнительный риск смещения, а также данные, представленные в неполном объеме, «?», высокий риск смещения «-».

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не было предусмотрено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Проводился поиск работ, опубликованных в период с января 2010 по январь 2022 г., соответствующих критериям включения. Схема поиска представлена на рисунке 1.

В ходе поиска, после удаления дублирующих публикаций, выявили 1905 релевантных исследований, из них отобрано 19 полнотекстовых статей, которые отвечали критериям приемлемости для данного метаанализа. После оценки полного текста в настоящий метаанализ было включено в общей сложности 10 англоязычных исследований [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 44–46]. Наиболее важные данные из 10 включенных в анализ РКИ приведены в таблице 1.

Характеристики исследований, включенных в метаанализ

Исследования включали в общей сложности 4145 пациенток. Все исследования были наблюдательными: пять проспективных [9, 18, 43, 44, 46], пять ретроспективных [6, 12, 14, 17, 45] и одно перекрестное [11].

В двух исследованиях сравнивали пациенток без хронического эндометрита, с вылеченным и рецидивирующим ХЭ [18, 46], в одном — сравнивали женщин с излеченным и рецидивирующим ХЭ [6], в двух — без ХЭ, с вылеченным ХЭ и пациенток с бесплодием, не исследованных на ХЭ [9, 17]. В трех исследованиях сравнивали пациенток с ХЭ и без него [43–45], в одном — женщин с ХЭ, без него и с вылеченным ХЭ [11]. Y. Li, S. Xu, et al. (2021) разделили пациенток на группы в зависимости от количества плазматических клеток (0, 1, 3, 4 и ≥ 5 в поле зрения) и сравнили исход беременности у женщин с $CD138^+ < 5$ и ≥ 5 [12], а Y. Xiong et al. (2021) также, основываясь на количестве ПК, сравнили исходы беременности между пациентками с различным количеством $CD138^+$ и рецидивирующим ХЭ после антибактериальной терапии [14]. Т.М. Мотовилова и соавт. в качестве основных критериев излеченности ХЭ выбрали сонографические маркеры — увеличение М-эхо и изменение кровотока (индекс резистентности — RI) в радиальных, спиральных и базальных артериях матки [43].

Четыре исследования включали пациенток с повторными неудачами имплантации (определяли как неудачу по меньшей мере двух или трех предыдущих (свежих или замороженных/размороженных — РЭ) попыток ЭКО, включая по меньшей мере один высококачественный эм-

брион стадии расщепления или бластоцисту, перенесенную за цикл) [6, 9, 17, 18, 44]. Одно исследование включало пациенток с только одной предыдущей неудачей переноса эмбрионов [45], в четырех анализировались бесплодные пациентки с невыбранными предыдущими переносами эмбрионов [11, 12, 14, 44].

Все женщины прошли ЭКО. Информация о протоколах ЭКО отсутствовала в четырех исследованиях [11, 17, 43, 44], тогда как в остальных семи приведена адекватная информация о протоколах ВРТ. Стимуляцию яичников проводили путем введения рекомбинантного ФСГ отдельно или в комбинации с менопаузальным гонадотропином человека, с использованием ГнРГ. Введение ХГЧ проводилось после визуализации (трансвагинальное ультразвуковое сканирование) по крайней мере двух преовуляторных (17 мм) фолликулов; извлечение яйцеклетки — через 34–36 ч после индукции овуляции (перенос не более трех эмбрионов или двух бластоцист): в двух исследованиях переносились только эмбрионы стадии расщепления (до трех) [6, 46], в двух — только бластоцисты [11, 44], в двух — как на стадии расщепления, так и бластоцисты [14, 17]. В двух исследованиях не было данных о стадии эмбриона [9, 43]. Гестагенная поддержка лютеиновой фазы проводилась во всех исследованиях, в которых сообщалась информация о протоколах ЭКО.

Риск смещения

Во всех РКИ использована рандомизация без сокрытия распределения — «ослепление» участников и персонала исследования не проводилось ввиду специфики пациентов (инфертильность, протокол экстракорпорального оплодотворения). Репрезентативность выборки: три исследования имели адекватную репрезентативность выборки [6, 17, 45], остальные оценивались с высоким риском систематической ошибки. Метод выборки: три исследования имели адекватную (последовательную) стратегию выборки [11, 17, 18], большинство не предоставили точной информации. При постановке диагноза «Хронический эндометрит» все исследования имели низкий риск смещения (≥ 3 балла) (табл. 2).

Качество описания популяции: два исследования не смогли дать четкого описания исследуемой популяции или не полностью сообщили описательную статистику [18, 46], остальные были с низким риском смещения для этого домена. Три исследования предоставили неполные данные об исходах [17, 18, 45]. Согласно общему количеству назначенных баллов все исследования оценивались с низким риском смещения.

Результаты отдельных исследований и их синтез *Результаты метаанализа первичных контрольных точек*

Диагностика хронического эндометрита

Идентификация плазматических клеток была достигнута с помощью окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) отдельно или в сочетании с иммуногистохимическим исследованием на $CD138^+$, за исключением исследования, в котором давалась только ИГХ-оценка ПК [43]. Образцы эндометрия были собраны во время

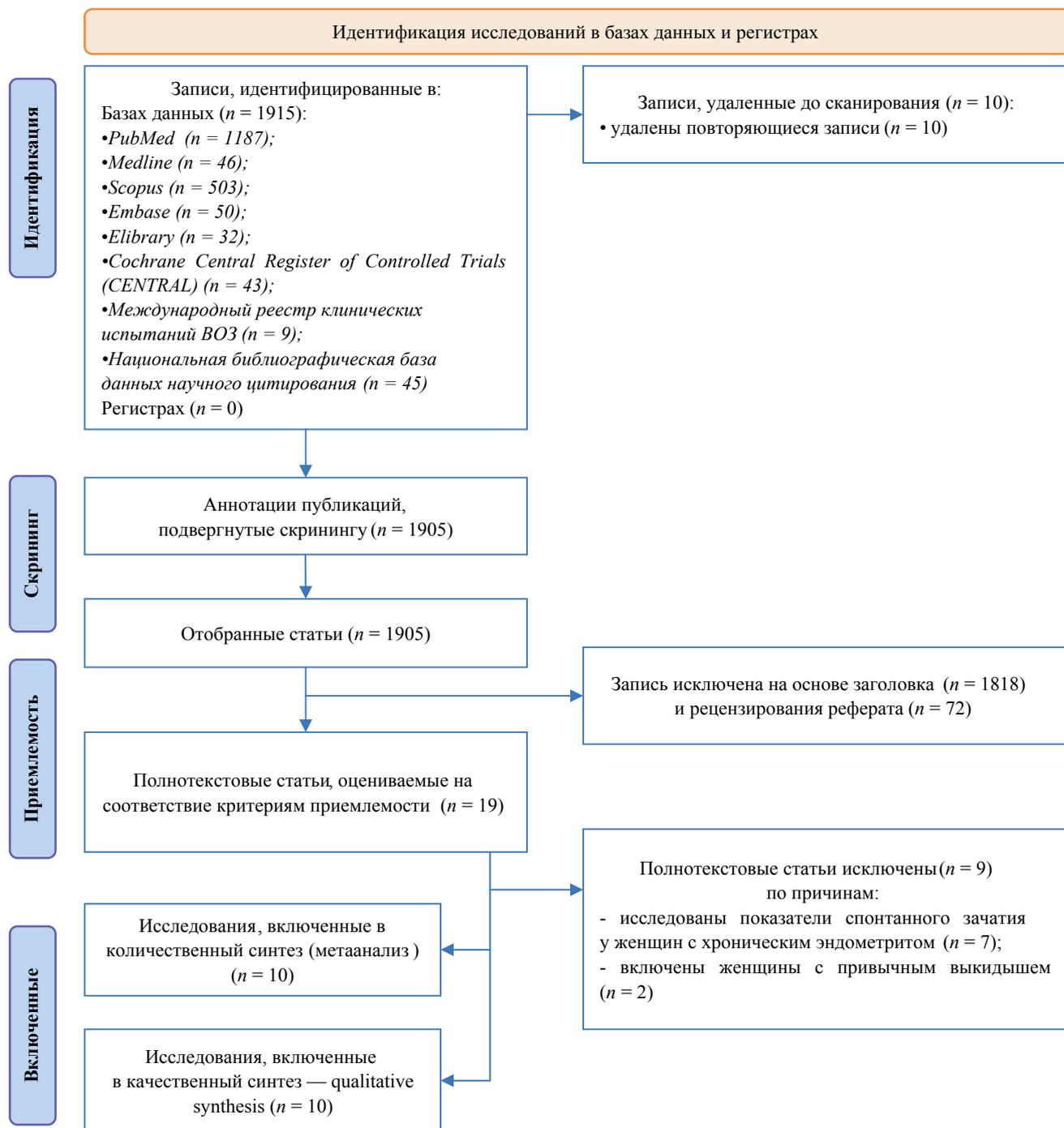


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования
 Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям PRISMA).
 Fig. 1. Block diagram of the study design
 Note. The block diagram was created by the authors (as per PRISMA recommendations).

фолликулярной фазы в шести исследованиях [6, 14, 18, 44–46]; в одном выполняли биопсию эндометрия либо в фолликулярной, либо в средней лютеиновой фазе (дни цикла 21–23) [17]; в двух — в середине лютеиновой фазы [11, 12].

Терапия хронического эндометрита

Антибиотикотерапия первой линии для ХЭ была микроб-специфичной, с проведением микробиологической

культуральной оценки эндометрия [6, 11, 46], или эмпирической (доксциклин [1, 9, 14, 43] или ципрофлоксацин и метронидазол в течение 14 дней [18]).

Обобщенные результаты

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток без него

Данные восьми исследований [9, 11, 12, 14, 17, 18, 44, 46] показали значительно более низкий уровень ЧПБ/ЧР

Таблица 1. Характеристики исследований
Table 1. Characteristics of the studies

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Cicinelli et al. 2015 [6]	Проспективное 2009–2012 Италия	106 пациенток с RIF в цикле ЭКО — бесплодие неясного генеза; - возраст < 40 лет	Извлечение яйцеклетки через 34 ч после индукции овуляции; - ≤3 эмбриона — перенос на 3-й день	Гистероскопия, биопсия, морфология, посев эндометрия; - антибиотики; - контроль цикла ЭКО	1–5 CD138 ⁺ или дискретных кластеров ПК < 20	Группа А: пациентки с вычлеченным ХЭ (n = 46), группа В: с рецидивирующим ХЭ (n = 15)	- частота клинической беременности; - продолжающаяся беременность/рождаемость; - частота выкидышей
Demirdag et al. 2021 [17]	Ретроспективное 2016–2019 Турция	1164 пациентки в цикле ЭКО (232 RIF); - возраст < 40 лет	Извлечение яйцеклетки через 36 ч после индукции овуляции; - 1–2 эмбриона — перенос на 3–5-й день	Биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр.	Гр. 1: пациентки с леченым ХЭ (n = 129); гр. 2: без ХЭ (n = 103); гр. 3: первый цикл ЭКО (n = 932)	- уровень имплантации; - частота клинической беременности; - рождаемость
Fan et al. 2019 [45]	Ретроспективное 2016–2018 Китай	141 пациентка, проходящая 1 цикл ЭКО; - возраст 20–38 лет	-	биопсия, морфология - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр. или в мм ²	гр. 1: < 1 CD138 (n = 97); гр. 2: ≥1 CD138 (n = 44)	- частота имплантации; - частота клинической беременности
Hirata et al. 2021 [44]	Проспективное 2014–2017 Япония	53 пациентки в цикле ЭКО; - бесплодие неясного генеза; - возраст < 41 года	Извлечение ооцитов и замораживание; - перенос в течение 90 дней после биопсии эндометрия	Гистероскопия, биопсия, морфология	4 критерия: - CD138 ⁺ ≥1/10 п/зр.; - ≥2; - ≥3; - ≥4	Исходя из критерия: (≥1; 2; 3; 4) гр. А: пациентки с ХЭ (26; 19; 14; 11); гр. В: без ХЭ (27, 34, 39, 42)	- клиническая беременность; - рождаемость; - частота выкидышей
Johnston-MacAnanny et al. 2010 [9]	Проспективное 2001–2007 США	518 пациенток с RIF, в цикле ВРТ: 33 с биопсией эндометрия и 485 без биопсии	Извлечение яйцеклетки через 35 ч после индукции овуляции	Биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр.	Гр. 1: пациентки с леченым ХЭ (n = 10); гр. 2: без ХЭ (n = 23); гр. 3: с RIF без биопсии эндометрия (n = 485)	- клиническая беременность — частота продолжительности — частота беременности продолжительности продолжительности

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Kitaya et al. 2017 [18]	Проспективное когортное 2011–2014 Япония	421 пациентка с RIF, перенесшая до 3-х циклов ЭКО	-	Гистероскопия, биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	Индекс плотности стромальных ПК (ESPD) $\geq 0,25$ (стромальные ПК/всего ПК)	Гр. А: пациентки с вылеченным ХЭ ($n = 116$); гр. В: с рецидивирующим ХЭ ($n = 4$); гр. С: без ХЭ ($n = 226$)	- частота клинической беременности; - продолжающаяся беременность/рождаемость; - частота выкидышей
Kuroda et al. 2020 [11]	Перекрестное исследование 2018–2020 Япония	88 бесплодных женщин	Стимуляция овуляции (фолликулы ≥ 17 мм); - извлечение яйцеклеток через 35 ч после индукции овуляции; - ЭКО витрификация	Биопсия, морфология; - ERA; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥ 5 CD138 ⁺ на 10 случайных стромальных областей	Гр. А: пациентки без ХЭ ($n = 33$); гр. В: с ХЭ ($n = 19$), тест ERA; гр. С: пациентки с излеченным с ХЭ ($n = 36$)	- ХГЧ +; - частота клинической беременности; - частота выкидышей; - частота продолжающейся беременности
Li et al. 2021 [12]	Ретроспективное 2017–2018 Китай	716 бесплодных пациенток, проходящих цикл ЭКО; - возраст < 45 лет; - предыдущее лечение антибиотиками при ХЭ	-	Скретчинг эндометрия; - биопсия, морфология; - контроль цикла ЭКО	6 диагностических критериев: - 0–4 ПК в 30 п/зр.; - ≥ 5 ПК в 30 п/зр.	Гр. А: 0 ПК ($n = 433$); гр. В: 1 ПК ($n = 178$); гр. С: 2 ПК ($n = 33$); гр. D: 3 ПК ($n = 18$); гр. E: 4 ПК ($n = 6$); гр. F: ≥ 5 ПК ($n = 38$)	- клиническая беременность; - рождаемость; - частота выкидышей

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Xiong et al. 2021 [14]	Ретроспективное 2017–2018 Китай	640 пациенток, проходящих цикл ЭКО; - без антибиотиков до гистероскопии; - возраст < 40 лет; - ИМТ < 30 кг/м ² ; - циклы переноса в течение 6 мес. после антибиотиков	Стимуляция овуляции при размере фолликула 18 мм; - извлечение ооцитов через 36 ч после ХГЧ	Гистероскопия, биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥ 1 ПК в п/зр.	Гр. 1: 0 ПК (n = 88); гр. 2: 1–4 ПК с лечением антибиотиками (n = 116); гр. 3: 1–4 ПК без лечения антибиотиками (n = 199). Гр. 1: 0–4 ПК (n = 403); гр. 2: с вычлеченым ХЭ (n = 211). Гр. 1: 0–4 ПК (n = 403); гр. 2: с рецидивом ХЭ (n = 26)	- частота имплантации — частота клинической беременности; - коэффициент рождаемости; - частота ранней потери беременности; - кумулятивный коэффициент рождаемости
Zhang et al. 2019 [46]	Проспективное когортное 2015–2017 Китай	298 пациенток RIF, проходящих 1 цикл ЭКО; - возраст < 35 лет; ≥ 3 неудачных циклов ЭКО	Стимуляция овуляции при размере фолликула 17 мм; - извлечение яйцеклеток через 36 ч после индукции овуляции	Гистероскопия, биопсия, морфология; - внутриматочная антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥ 1 ПК в п/зр.	Гр. 1: пациентки без ХЭ (n = 126); гр. 2: с вычлеченым ХЭ (n = 85); гр. 3: рецидив ХЭ (n = 24)	- частота имплантации — частота клинической беременности; - коэффициент рождаемости; - клинические потери

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: CD — Cluster of Differentiation; ERA — Endometrial Resectivity Analysis; ESPDI — индекс плотности стромальных плазматических эндометрия (endometrial stromal plasmacyte density index); RIF — Recurrent Implantation Failure; IMT — индекс массы тела; ПК — плазматические клетки; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ХЭ — хронический эндометрит; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: CD — Cluster of Differentiation; ERA — Endometrial Resectivity Analysis; ESPDI — endometrial stromal plasmacyte density index; RIF — Recurrent Implantation Failure; IMT — body mass index; ПК — plasma cells; ХГЧ — human chorionic gonadotropin; ХЭ — chronic endometritis; ЭКО — in vitro fertilization.

(ОШ 1,97; 95% ДИ 1,11–3,48; $I^2 = 64\%$; $p = 0,02$) и ЧКБ (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,34–3,86; $I^2 = 70\%$; $p = 0,002$) у пациенток с ХЭ по сравнению с пациентками без него, с отсутствием разницы в количестве прерываний беременности (ЧВ) ($p = ns$) (табл. 3–5; рис. 2–4).

Последовательное исключение каждого исследования из метаанализа не обеспечило существенных изменений в объединенных результатах с точки зрения ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ.

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток с пролеченным хроническим эндометритом

На основании данных четырех исследований выявлен более высокий ЧПБ/ЧР (ОШ 5,33; 95% ДИ 2,41–11,79; $I^2 = 0\%$; $p < 0,0001$) и ЧКБ (ОШ 3,64; 95% ДИ 1,89–7,04; $I^2 = 0$; $p = 0,0001$) у пациенток с вылеченным ХЭ по сравнению с пациентками с нелеченым/рецидивирующим ХЭ [6, 11, 18, 46], с пограничной значимостью с точки зрения ЧВ ($p = 0,05$) (табл. 6–8; рис. 5–7). Последовательное исключение отдельных исследований из метаанализа не обеспечило существенных изменений в объединенных результатах для ЧПБ/ЧР и ЧКБ (анализ чувствительности был невозможен для ЧВ).

Пациентки с пролеченным хроническим эндометритом против пациенток без него

Анализ 609 пациенток из трех исследований [11, 18, 46] не показал разницы между группами с точки зрения ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ ($p = ns$) (табл. 9–11; рис. 8–10).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 3$).

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток, у которых не проводилась диагностика данной патологии

Объединенный анализ данных по 1556 пациенткам из двух исследований [9, 17] показал более низкий ЧПБ/ЧР (OR 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82; $I^2 = 0\%$; $p = 0,003$) и ЧКБ

(ОШ 0,59; 95% ДИ 0,41–0,85; $I^2 = 0\%$; $p = 0,005$) у женщин с нелеченым ХЭ по сравнению с теми, кто не тестировался на ХЭ. Не было обнаружено различий в частоте выкидышей ($p = ns$) (табл. 12–14; рис. 11–13).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Пациентки с тяжелой степенью против пациенток с легкой степенью хронического эндометрита

Данные двух исследований [12, 14] показали, что тяжелая ХЭ (≥ 5 ПК в п/зр.) была связана со значительно более низким ЧПБ/ЧР (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,25–0,74; $I^2 = 0\%$; $p = 0,003$) и ЧКБ (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,24–0,68; $I^2 = 0\%$; $p = 0,0007$) по сравнению с умеренным ХЭ (1–4 ПК в п/зр.), без разницы в частоте выкидышей (табл. 15–17; рис. 14–16).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Пациентки с легкой степенью хронического эндометрита против пациенток, у которых не проводилась диагностика данной патологии

Не было обнаружено различий между группами [12, 14] по параметрам ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ ($p = ns$) (табл. 18–20; рис. 17–19).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Риск предвзятости по всем исследованиям

Из-за ограниченного количества включенных исследований предвзятость публикации не могла быть эффективно представленной с помощью графика воронки.

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не было предусмотрено.

Таблица 2. Оценка риска смещения
Table 2. Risk of bias assessment

Авторы год	Репрезентативность выборки	Методика отбора проб	Качество описания пациентов	Неполные данные о результатах	Общий балл	Риск предвзятости
Cicinelli et al. 2015 [6]	*	-	*	*	****	низкий
Demirdag et al. 2021 [17]	*	*	*	-	****	низкий
Fan et al. 2019 [45]	*	-	*	-	***	низкий
Hirata et al. 2021 [44]	-	-	*	*	***	низкий
John.-MacAnanny et al. 2010 [9]	-	-	*	*	***	низкий
Kitaya et al. 2017 [18]	*	*	-	-	***	низкий
Kuroda et al. 2020 [11]	-	*	*	*	****	низкий
Li et al. 2021 [12]	*	-	*	*	****	низкий
Xiong et al. 2021 [14]	*	-	*	*	****	низкий
Zhang et al. 2019 [46]	*	-	-	*	***	низкий

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: The table was compiled by the authors.

Таблица 3. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 3. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	31	103	36	129	20,2	1,11 (0,63, 1,97)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	1	10	5,2	9,82 (1,06, 9,59)
Kitaya 2017 [18]	50	226	0	4	3,3	2,58 (1,14, 8,63)
Zhang 2019 [46]	22	126	3	24	11,0	1,48 (0,41, 5,40)
Hirata 2021 [44]	14	27	6	26	12,1	3,59 (1,10, 11,73)
Kuroda 2020 [11]	18	27	3	18	9,4	10,00 (2,29, 4,73)
Li 2021 [12]	221	443	142	273	23,7	0,92 (0,68, 1,24)
Xiong 2021 [14]	42	83	8	26	15,1	2,05 (0,81, 5,22)
Всего (95 % ДИ)		1063		510	100,0	1,96 (1,11, 3,68)
Всего случаев	410		199			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,33$; $Chi^2 = 15,43$; $df = 7$ ($P = 0,007$); $I^2 = 64\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

В этом настоящем систематическом обзоре обобщены имеющиеся данные о влиянии хронического эндометрита, его терапии и степени тяжести на исход вспомогательных репродуктивных технологий. Анализ включал в общей сложности 4145 бесплодных пациенток из 11 исследований [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 43–46], из которых 1716 были женщинами с повторными неудачами имплантации. Общее качество включенных исследований оценено как удовлетворительное (ни одно исследование не давало высокий риск смещения).

Важно отметить, что женщины без ХЭ показали значительно более высокий показатель частоты живорождений (ЧПБ/ЧР) (ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,11–3,48) и частоты клинических беременностей (ЧКБ) (ОШ 2,28; 95 % ДИ 1,34–3,86) по сравнению с пациентками с диагностированным ХЭ, что согласовывалось с количеством неудачных переносов эмбрионов ($p < 0,05$) и подтверждает концепцию о негативном влиянии ХЭ на имплантацию [39], что подтверждается достаточно большим количеством исследований, включенных в этот мета-анализ с равнозначными подходами к диагностике ХЭ (то есть иммуногистохимии CD138⁺) [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 44–46].

В настоящее время определяются несколько основных факторов, ответственных за нарушение репродуктивной функции при ХЭ [20]: это в первую очередь аномальная бактериальная инсеминация полости матки, что продемонстрировано достаточным количеством микробиологических исследований [1, 47–50], нарушением цитобихимических и иммунных процессов в эндометрии [28, 36, 51–54], а также подтверждено улучшением фертильности после проведения антибактериальной терапии

у пациенток с ХЭ [34, 55, 56]. Аномальный микробиом полости матки приводит к появлению иммунных девиаций, затрагивающих в первую очередь лейкоцитарный пул иммунокомпетентных клеток с изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что ведет к нарушению имплантационных свойств эндометрия и препятствует инвазии эмбриона [19, 20, 22, 57]. Кроме того, длительная активация регуляции генов пролиферации со снижением регуляции генов апоптоза (необходимых для сохранения адекватных реакций

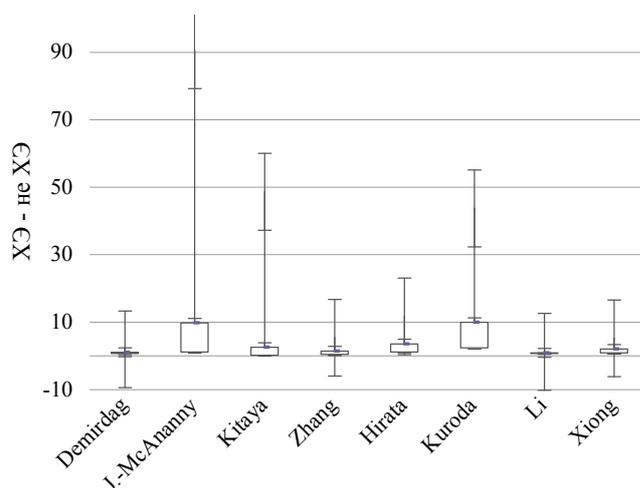


Рис. 2. Отношение шансов (95% ДИ) (частота продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 2: Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy/live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 3. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 3. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	31	103	36	129	20,2	1,11 (0,63, 1,97)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	1	10	5,2	9,82 (1,06, 9,59)
Kitaya 2017 [18]	50	226	0	4	3,3	2,58 (1,14, 8,63)
Zhang 2019 [46]	22	126	3	24	11,0	1,48 (0,41, 5,40)
Hirata 2021 [44]	14	27	6	26	12,1	3,59 (1,10, 11,73)
Kuroda 2020 [11]	18	27	3	18	9,4	10,00 (2,29, 4,73)
Li 2021 [12]	221	443	142	273	23,7	0,92 (0,68, 1,24)
Xiong 2021 [14]	42	83	8	26	15,1	2,05 (0,81, 5,22)
Всего (95 % ДИ)		1063		510	100,0	1,96 (1,11, 3,68)
Всего случаев	410		199			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,33$; $Chi^2 = 15,43$; $df = 7$ ($P = 0,007$); $I^2 = 64\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
 Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 4. Коэффициент частоты клинической беременности (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 4. Clinical pregnancy rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	39	103	47	129	16,4	1,06 (0,62, 1,82)
Fan 2019 [45]	78	97	23	44	13,8	3,75 (1,73, 8,14)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	2	10	6,2	4,36 (0,76, 25,17)
Kitaya 2017 [18]	61	226	0	4	2,8	3,34 (0,18, 63,03)
Zhang 2019 [46]	40	126	6	24	11,6	1,40 (0,51, 3,78)
Hirata 2021 [44]	17	27	8	26	10,2	3,83 (1,22, 11,98)
Kuroda 2020 [11]	21	27	4	18	8,0	12,25 (2,92, 51,42)
Li 2021 [12]	283	443	172	273	18,4	1,04 (0,76, 1,42)
Xiong 2021 [14]	58	88	11	26	12,6	2,64 (1,08, 6,45)
Всего (95 % ДИ)		1160		554	100,0	2,28 (1,34, 3,86)
Всего случаев	609		273			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,37$; $Chi^2 = 26,24$; $df = 8$ ($P = 0,0010$); $I^2 = 70\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
 Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 5. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 5. Miscarriage rate (CE patients vs non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	8	39	11	47	18,9	0,84 (0,30, 2,36)
J.-MacAnanny 2010 [9]	0	12	1	2	1,5	0,04 (0,00, 1,50)
Zhang 2019 [46]	18	40	3	6	6,8	0,82 (0,15, 4,56)
Hirata 2021 [44]	3	17	2	8	4,9	0,64 (0,08, 4,89)
Kuroda 2020 [11]	3	21	1	4	3,0	0,50 (0,04, 6,55)
Li 2021 [12]	36	283	18	172	55,4	1,25 (0,68, 2,27)
Xiong 2021 [14]	16	58	3	11	9,6	1,02 (0,24, 4,32)
Всего (95 % ДИ)		470		250	100,0	0,99 (0,63, 1,54)
Всего случаев	84		39			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 4,17$; $df = 6$ ($P = 0,065$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
 Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

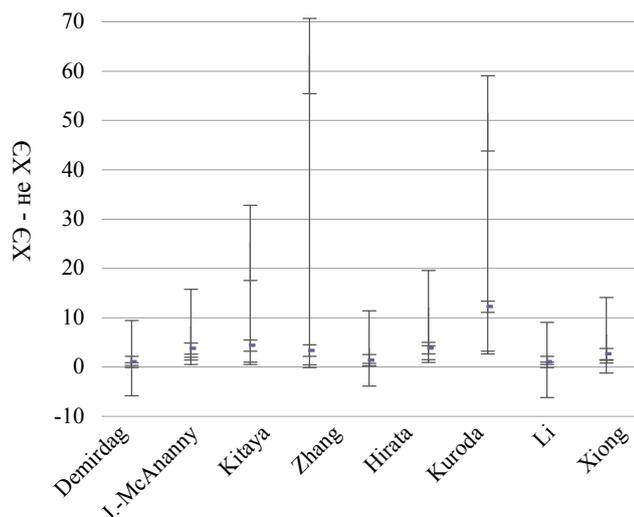


Рис. 3. Отношение шансов (95 % ДИ) (частота клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 3. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

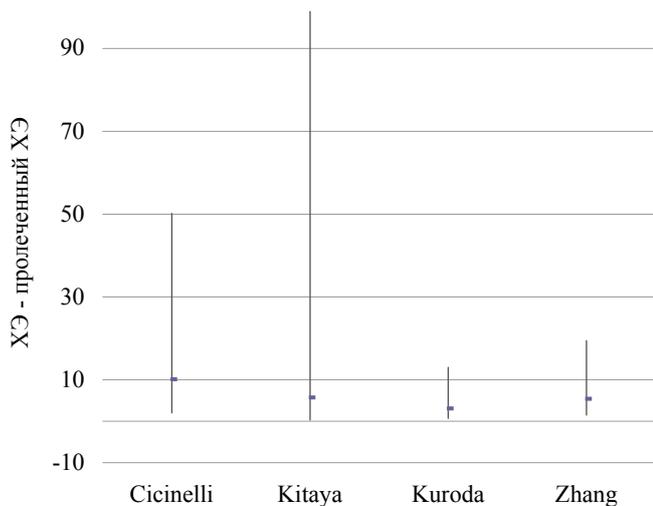


Рис. 5. Отношение шансов (95 % ДИ) (Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 5. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

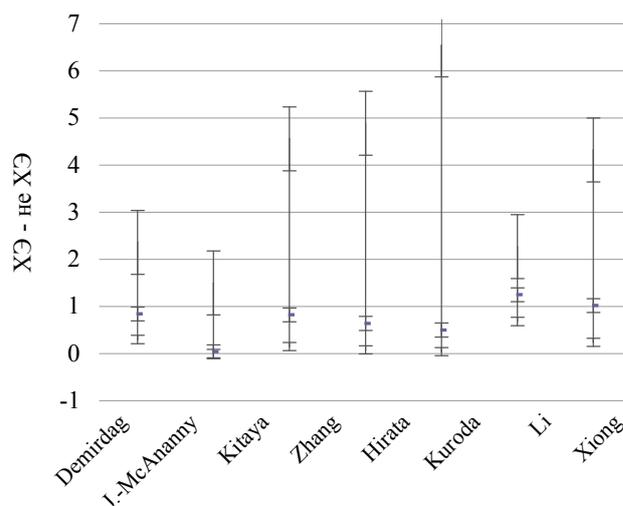


Рис. 4. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 4. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

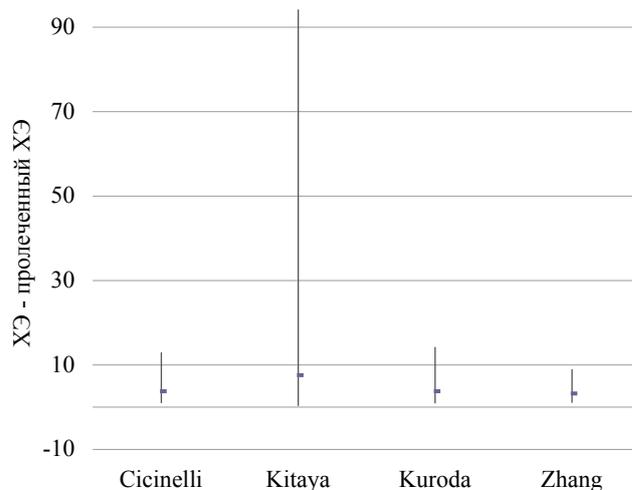


Рис. 6. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 6. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 6. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 6. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Cicinelli 2015 [6]	28	46	2	15	24,5	10,11 (2,04, 50,19)
Kitaya 2017 [18]	25	116	0	4	7,3	5,73 (0,30, 98,91)
Kuroda 2020 [11]	11	29	3	18	30,0	3,06 (0,72, 13,01)
Zhang 2019 [46]	37	85	3	24	38,2	5,40 (1,50, 19,47)
Всего (95% ДИ)		276		61	100,0	5,33 (2,41, 11,79)
Всего случаев	121		8			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 1,18$; $df = 3$ ($P = 0,76$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 7. Коэффициент частоты клинической беременности (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 7. Clinical pregnancy rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Cicinelli 2015 [6]	30	46	5	15	28,5	3,75 (1,09, 12,87)
Kitaya 2017 [18]	53	116	0	4	5,0	7,58 (0,40, 94,05)
Kuroda 2020 [11]	15	29	4	18	24,6	3,75 (0,99, 14,16)
Zhang 2019 [46]	44	85	6	24	41,9	3,22 (1,16, 8,90)
Всего (95% ДИ)		276		61	100,0	3,64 (1,89, 7,04)
Всего случаев	142		15			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,30$; $df = 3$ ($P = 0,96$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 8. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 8. Miscarriage rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Cicinelli 2015 [6]	2	30	3	5	31,2	0,05 (0,00, 0,47)
Kuroda 2020 [11]	4	15	1	4	27,3	1,09 (0,09, 13,78)
Zhang 2019 [46]	7	44	3	6	41,6	0,19 (0,03, 1,14)
Всего (95% ДИ)		89		15	100,0	0,20 (0,04, 0,98)
Всего случаев	13		7			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,76$; $Chi^2 = 3,22$; $df = 2$ ($P = 0,20$); $I^2 = 38\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 9. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (не-хронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 9. Ongoing pregnancy / live birth rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Kitaya 2017 [18]	38	116	50	226	36,6	1,71 (1,04, 2,82)
Kuroda 2020 [11]	11	29	18	27	28,4	0,31 (0,10, 0,91)
Zhang 2019 [46]	37	85	22	126	35,0	3,64 (1,94, 6,83)
Всего (95% ДИ)		230		379	100,0	1,37 (0,46, 4,11)
Всего случаев	86		90			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,79$; $Chi^2 = 14,91$; $df = 2$ ($P = 0,0006$); $I^2 = 87\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

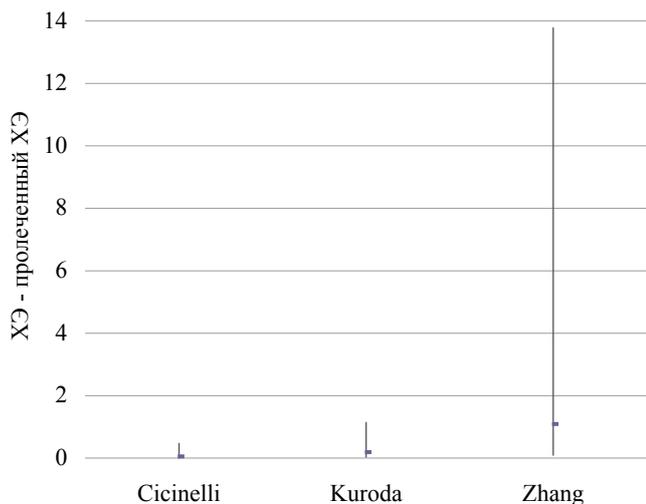


Рис. 7. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 7. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

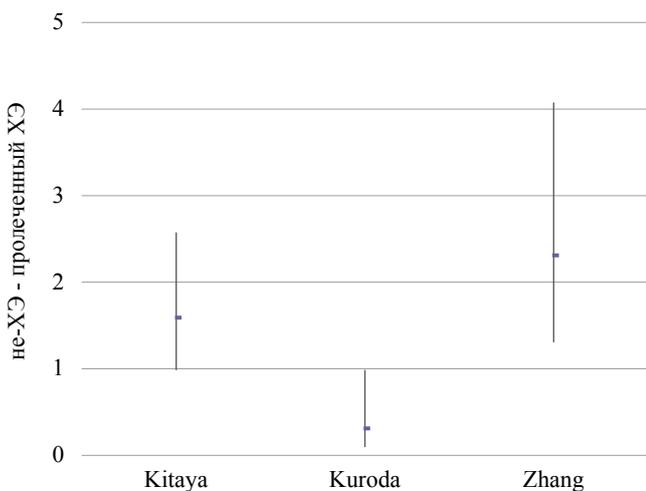


Рис. 9. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 9. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

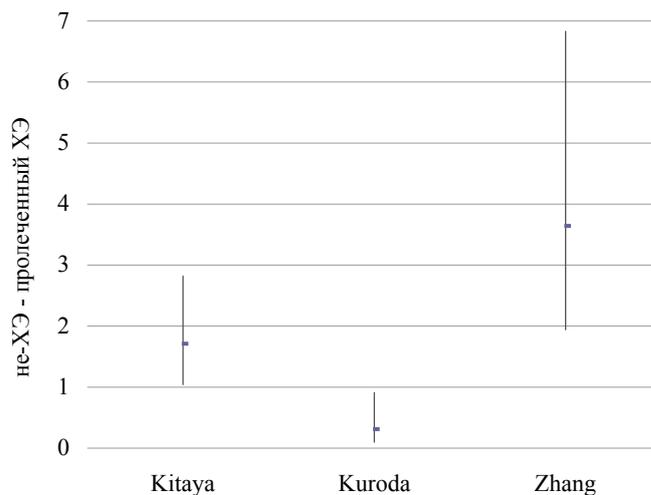


Рис. 8. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 8. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

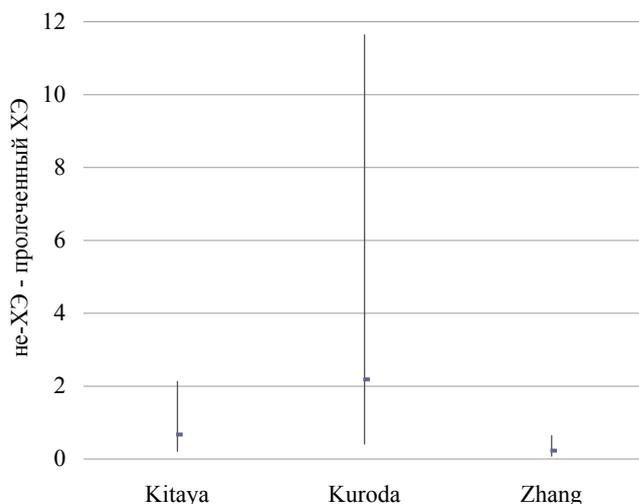


Рис. 10. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 10. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 10. Коэффициент частоты клинической беременности (не-хронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 10. Clinical pregnancy rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Kitaya 2017 [18]	43	116	61	226	39,0	1,59 (0,99, 2,57)
Kuroda 2020 [11]	15	29	21	27	24,0	0,31 (0,10, 0,98)
Zhang 2019 [46]	44	85	40	126	37,0	2,31 (1,31, 4,07)
Всего (95 % ДИ)		230		379	100,0	1,23 (0,53, 2,85)
Всего случаев	102		122			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,41$; $Chi^2 = 9,36$; $df = 2$ ($P = 0,009$); $I^2 = 79\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 11. Коэффициент частоты выкидышей (нехронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 11. Miscarriage rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Kitaya 2017 [18]	5	43	10	61	35,6	0,67 (0,21, 2,13)
Kuroda 2020 [11]	4	15	3	21	26,0	2,18 (0,41, 11,64)
Zhang 2019 [46]	7	44	18	40	38,4	0,23 (0,08, 0,64)
Всего (95 % ДИ)		102		122	100,0	0,61 (0,18, 1,99)
Всего случаев	16		31			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,69$; $Chi^2 = 5,42$; $df = 2$ ($P = 0,007$); $I^2 = 63\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 12. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит против нетестированного хронического эндометрита)

Table 12. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	36	129	377	932	96,3	0,57 (0,38, 0,86)
J.-MacAnanny 2010 [9]	1	10	157	485	3,7	0,21 (0,03, 1,68)
Всего (95 % ДИ)		139		1417	100,0	0,55 (0,37, 0,82)
Всего случаев	37		544			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,84$; $df = 1$ ($P = 0,036$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 13. Коэффициент частоты клинической беременности (ХЭ против нетестированного ХЭ)

Table 13. Clinical pregnancy rate (CE patients vs. patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	47	129	453	932	94,4	0,61 (0,38, 0,89)
J.-MacAnanny 2010 [9]	2	10	197	485	5,6	0,37 (0,08, 1,74)
Всего (95 % ДИ)		139		1417	100,0	0,59 (0,41, 0,85)
Всего случаев	49		650			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,38$; $df = 1$ ($P = 0,54$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.
Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

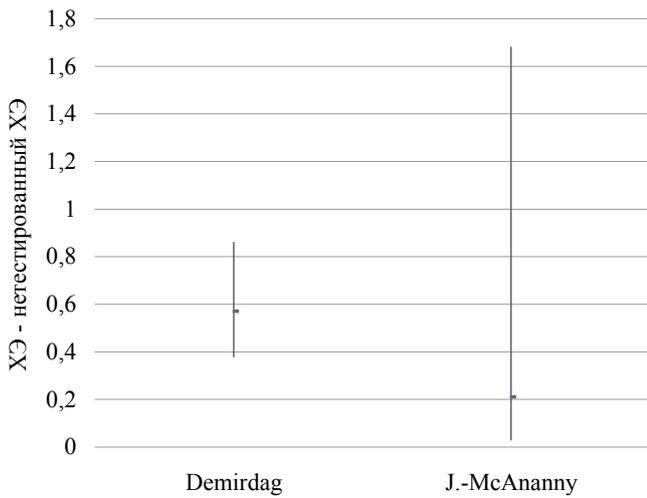


Рис. 11. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)
Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 11. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

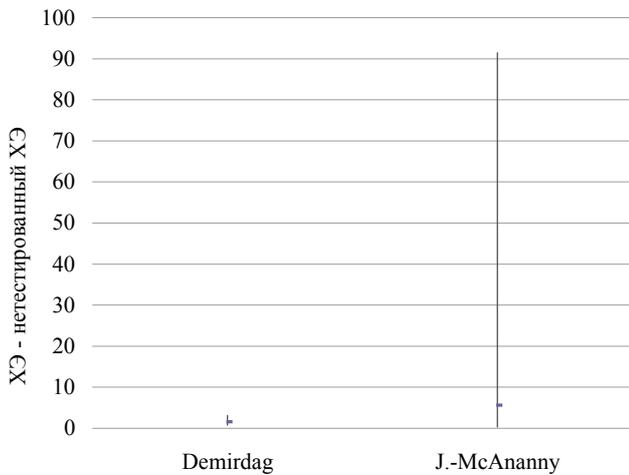


Рис. 13. Отношение шансов (95% ДИ) (ЧВ)
Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 13. Odds ratio (95% CI) (MR)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

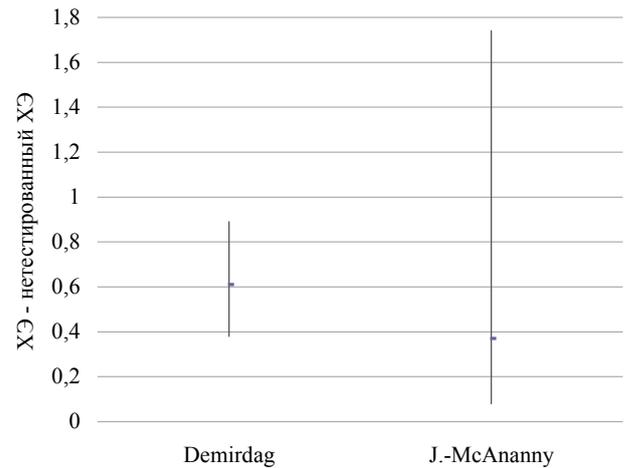


Рис. 12. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 12. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

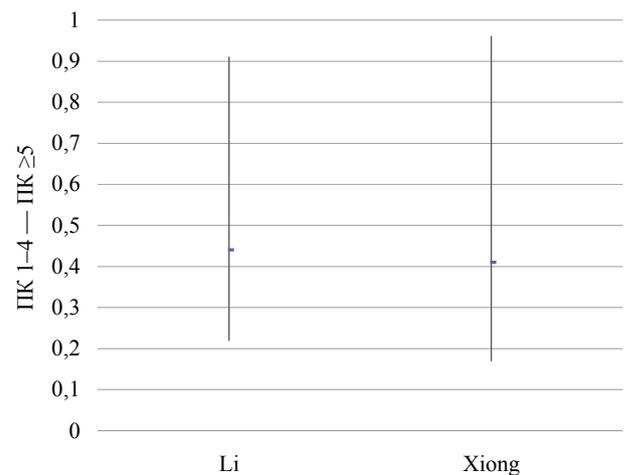


Рис. 14. Отношение шансов (95% ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 14. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

Таблица 14. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит против нетестированного хронического эндометрита)

Table 14. Miscarriage rate (CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Demirdag 2021 [17]	11	47	76	453	93,8	1,52 (0,74, 3,11)
J.-MacAnanny 2010 [9]	1	2	20	197	6,2	5,57 (0,34, 91,44)
Всего (95% ДИ)		49		650	100,0	1,64 (0,82, 3,30)
Всего случаев	12		106			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,78$; $df = 1$ ($P = 0,38$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 15. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 15. Ongoing pregnancy / live birth rate (severe CE patients vs. mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	15	36	127	206	58,6	0,44 (0,22, 0,91)
Xiong 2021 [14]	8	26	210	403	41,4	0,41 (0,17, 0,96)
Всего (95% ДИ)		62		609	100,0	0,43 (0,25, 0,74)
Всего случаев	23		377			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,02$; $df = 1$ ($P = 0,88$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 16. Коэффициент частоты клинической беременности (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 16. Clinical pregnancy rate (severe CE patients vs mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	17	38	155	235	57,3	0,42 (0,21, 0,84)
Xiong 2021 [14]	11	26	265	403	42,7	0,38 (0,17, 0,85)
Всего (95% ДИ)		64		638	100,0	0,40 (0,24, 0,68)
Всего случаев	28		420			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,03$; $df = 1$ ($P = 0,87$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 17. Коэффициент частоты выкидышей (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 17. Miscarriage rate (severe CE patients vs. mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	1	17	17	155	35,5	0,51 (0,06, 4,07)
Xiong 2021 [14]	3	11	38	265	64,5	2,24 (0,57, 8,82)
Всего (95% ДИ)		28		420	100,0	1,32 (0,33, 5,32)
Всего случаев	4		55			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,29$; $Chi^2 = 1,36$; $df = 1$ ($P = 0,24$); $I^2 = 27\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 18. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 18. Ongoing pregnancy / live birth rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	210	403	221	381	62,7	0,79 (0,59, 1,04)
Xiong 2021 [14]	104	199	42	88	37,3	1,20 (0,73, 1,98)
Всего (95% ДИ)		602		469	100,0	0,92 (0,62, 1,37)
Всего случаев	314		263			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,05$; $Chi^2 = 2,04$; $df = 1$ ($P = 0,15$); $I^2 = 51\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 19. Коэффициент частоты клинической беременности (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 19. Clinical pregnancy rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	155	235	283	443	71,7	1,10 (0,79, 1,53)
Xiong 2021 [14]	131	199	58	88	28,3	1,00 (0,59, 1,69)
Всего (95% ДИ)		434		531	100,0	0,40 (0,24, 0,68)
Всего случаев	286		341			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,09$; $df = 1$ ($P = 0,77$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

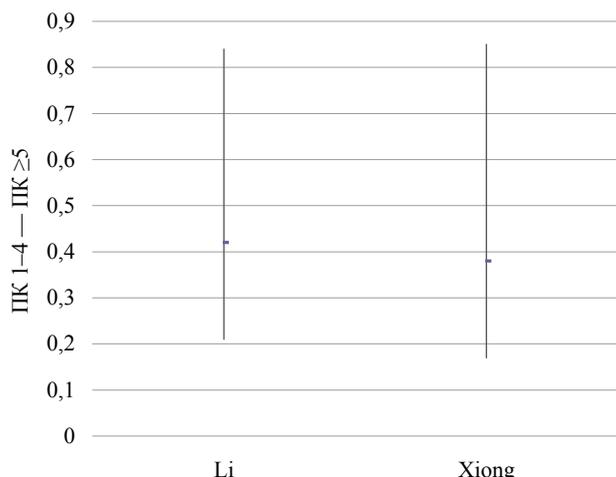


Рис. 15. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал

Fig. 15. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

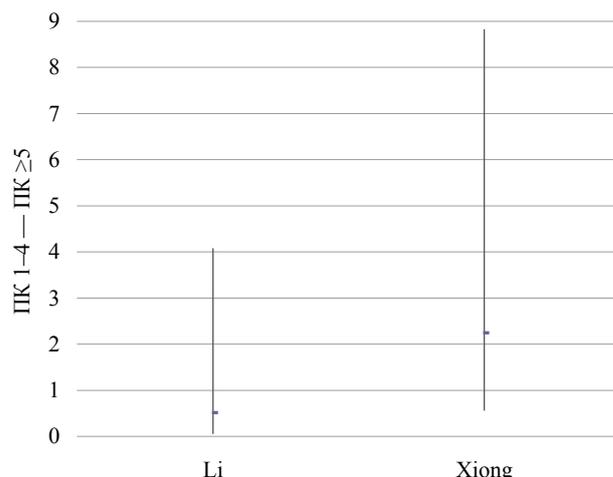


Рис. 16. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 16. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

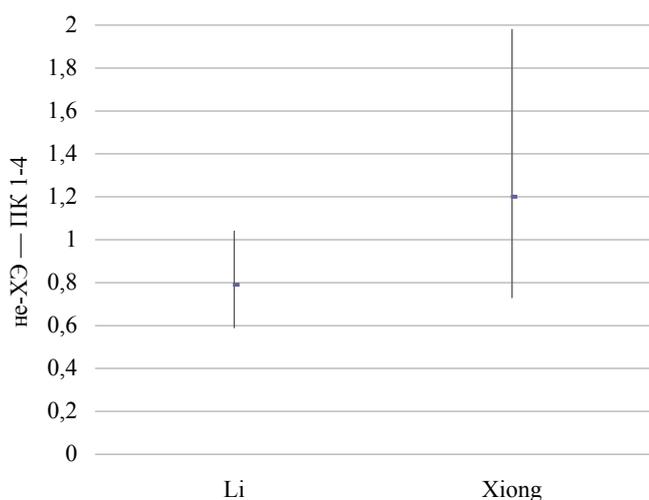


Рис. 17. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 17. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

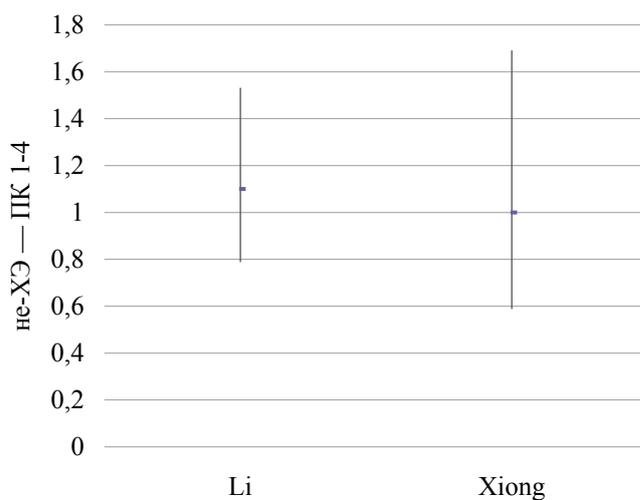


Рис. 18. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 18. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

Таблица 20. Коэффициент частоты выкидышей (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 20. Miscarriage rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования %	Отношение шансов 95 % ДИ
	Случай	Всего	Случай	Всего		
Li 2021 [12]	17	155	36	278	64,9	0,83 (0,45, 1,53)
Xiong 2021 [14]	15	131	12	58	35,2	0,50 (0,22, 1,14)
Всего (95 % ДИ)		286		336	100,0	0,69 (0,42, 1,13)
Всего случаев	32		48			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,95$; $df = 1$ ($P = 0,33$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

эндометрия) могут способствовать развитию пролиферативных поражений, таких как полипы [25, 34, 55, 58, 61], а изменения в васкуляризации и децидуализации секреторного эндометрия на фоне ХЭ могут дополнительно способствовать нарушению его рецептивности [9, 59, 60, 62].

Интересной находкой, основанной на данных двух исследований (что несколько ограничивает ценность их интерпретации), стало то, что пациентки с диагностированным ХЭ показали худшие результаты ЭКО по сравнению с группой инфертильных женщин, не прошедших скрининг на данную патологию (ЧПБ/ЧР: ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,82; ЧКБ: ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,41–0,85; $p < 0,05$) [9, 17]. Если этот результат будет подтвержден дальнейшими исследованиями, теоретически это может оправдать предложение скрининга ХЭ перед ЭКО для выявления (и лечения) женщин с ожидаемым неудовлетворительным репродуктивным прогнозом. Это утверждение подкрепляется значительным улучшением результатов ЭКО после лечения ХЭ, по результатам представленных в обзоре исследований [12, 14, 17, 46]. Действительно, ЧПБ/ЧР и ЧКБ после лечения ХЭ были значительно выше по сравнению с таковыми у пациенток с нелеченым или рецидивирующим ХЭ (ОШ 5,33; 95 % ДИ 2,41–11,79; ОШ 3,64, 95 % ДИ 1,89–7,04; $p < 0,05$). При этом пациентки с пролеченным ХЭ имели аналогичный успех ЭКО, как и женщины без данной патологии ($p > 0,05$), что потенциально свидетельствует о восстановлении рецептивности эндометрия после проведенной терапии.

Для упрощения интерпретации наших выводов по ЧВ, которые, по-видимому, отклоняются от результатов других исходов (ЧПБ/ЧР, ЧКБ). Проведенный метаанализ не обнаружил ни существенного влияния ХЭ на частоту прерываний беременности, ни улучшений исходов беременности у пациенток после его лечения ($p = 0,05$). Можно предположить, что самопроизвольное прерывание беременности имеет слишком много различных этиопатогенетических факторов, связанных как с матерью, так и с эмбрионом, что в данном случае нивелирует роль

воспаления эндометрия [63–66]. В частности, анеуплоидия рассматривается как основной фактор выкидыша, а возраст матери (≥ 35 лет) является основным фактором риска [61, 67–70]. В большинстве исследований, представленных для этого метаанализа, были определенные возрастные ограничения: до 44 лет [12], 40 [44], 39 [6, 14, 17] и 38 лет [45], в других (где возрастные ограничения не указывались) сообщалось о среднем возрасте пациенток, близком к 35 годам [9] или выше этого возраста [11, 18]. Ни в одном исследовании не проводилось преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию. Единственное исследование, проведенное на женщинах в возрасте до 35 лет, показало тенденцию к более высокой частоте выкидышей у пациенток с ХЭ по сравнению со здоровыми или женщинами с вылеченным ХЭ [46]. Также следует подчеркнуть проблемы статистиче-

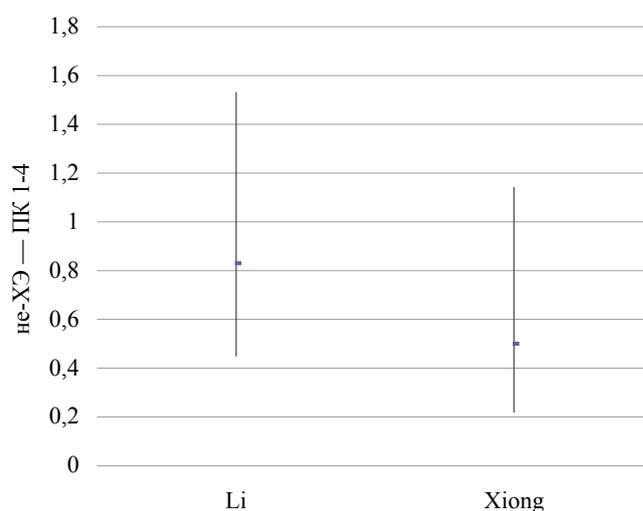


Рис. 19. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 19. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

ского характера, связанные с размерами выборки пациентов, с учетом реализации их репродуктивной функции и высоким риском ошибки, так как любые сравнительные исследования частоты выкидышей (ЧВ) являются недостаточными по сравнению с популяционной оценкой ЧКБ или ЧПБ/ЧР.

Однозначные результаты получены при сравнительном анализе влияния на исход ЭКО тяжелых (ПК ≥ 5 в п/зр.) и легких (ПК 1–4 в п/зр.) форм хронического эндометрита. Данные двух исследований показали, что тяжелая степень ХЭ ассоциируется с более низкой ЧПБ/ЧР (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,74) и ЧКБ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p < 0,05$) [12, 14]. При этом пациентки с легкой степенью ХЭ показали аналогичные результаты по частоте клинических беременностей и живорождений, как и женщины с отсутствием этой патологии ($p > 0,05$). Эти данные соответствовали выводам, что чем выше количество клеток, экспрессирующих CD138⁺, тем хуже результат ЭКО [12, 45]. Хотя возможность классифицировать ХЭ по степени тяжести заманчива с практической точки зрения, имеющих доказательства недостаточно, чтобы рассматривать «легкий ХЭ» как состояние, не представляющее существенной угрозы имплантационным свойствам эндометрия [37]. Классификация ХЭ исключительно на основе количества плазматических клеток хоть и является практичной, но потенциально приводящей к клиническим ошибкам в связи с неоднозначностью в методах забора материала для исследования — биопсии эндометрия слепым методом (pipelle-биопсия, или кюретаж), когда постановка диагноза может зависеть от количества захваченной ткани эндометрия, особенно если распределение ПК неоднородно. Кроме того, в случае очагового ХЭ возможна недооценка тяжести процесса из-за случайного характера сбора морфологического материала полости матки. И не менее важный вопрос — если подсчет ПК происходит исключительно на основе окрашивания CD138⁺, может быть гипердиагностика в связи с фоновой реакцией близлежащих клеток [34].

Одним из наиболее перспективных дополнительных методов диагностики хронического эндометрита является гистероскопия [6, 16, 32, 34, 65, 71], особенно в случае диагностических неопределенностей [70, 72, 73]. Благодаря визуальной оценке всей поверхности эндометрия гистероскопия может позволить распознать его специфические изменения, согласующиеся с тяжелыми формами (например, микрополипами) [73, 74]. В связи с этим некоторые исследования демонстрируют несогласованность между диагностикой ХЭ по количеству плазматических клеток и полученными с помощью гистероскопии данными [6, 22, 32]. По этой причине нельзя исключать, что комбинация двух методов может обеспечить более высокую диагностическую и прогностическую ценность по сравнению с одной только иммуногистохимией. Например, в исследовании R. Yang et al. (2014) пациентки, у которых контрольная гистеро-

скопия показала нивелирование «признаков» ХЭ, имели больший успех ЭКО по сравнению с женщинами, у которых оценка излеченности проведена с помощью иммуногистохимии (отсутствие ПК) [75]. Также гистероскопия является способом, позволяющим проводить забор материала эндометрия под визуальным контролем [76–78]. Все же, несмотря на то что применение гистероскопии с биопсией является обязательным при очаговых поражениях эндометрия, ее эффективность до сих пор не оценена для диагностики хронического эндометрита [15, 79–83].

Ограничения исследования

В данном метаанализе существует несколько ограничений. Первое: анализ основан только на десяти РКИ и, соответственно, небольшом числе женщин; необходимо провести большее количество РКИ с большим размером выборки. Второе: неоднородность характеристик пациентов (включая циклы ЭКО и дни для переноса эмбрионов), включенных в исследование, ведет к широкой вариабельности терапевтических схем ХЭ. Третье: наличие пациентов возрастом более 35 лет без поправки на возможность анеуплоидии.

Значение результатов

Проведенная в этом исследовании оценка методов диагностики и лечения хронического эндометрита как одного из часто встречающихся факторов женской фертильности и особенно имплантационных неудач при проведении вспомогательных репродуктивных технологий поможет своевременно выявить данную патологию, провести адекватную терапию и повысить результативность программ экстракорпорального оплодотворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический эндометрит может значительно снизить результативность экстракорпорального оплодотворения у фертильных женщин. При этом необходимо отметить, что рациональная антибактериальная терапия данной патологии, по-видимому, улучшает репродуктивный результат, который становится аналогичным результатам женщин с отсутствием воспалительных изменений в эндометрии.

Качество и количество исследований об ограниченном негативном влиянии лишь тяжелых форм ХЭ (плазматические клетки ≥ 5 в п/зр.) на исходы ЭКО в настоящий момент можно считать весьма спорным фактором, требующим дополнительной доказательной базы.

Будущие рандомизированные контролируемые исследования нужны для проверки эффективности необходимого объема скрининга хронического эндометрита у пациенток с фертильностью перед проведением ЭКО с целью улучшения репродуктивных исходов и увеличения частоты живорождений. Кроме того, рекомендуются дальнейшие исследования, оценивающие влияние различных степеней тяжести хронического эндометрита на исход ЭКО и целесообразность проведения гистероскопии при этой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>
- Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(3):66–70. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.66-70
- Polovneva MI, Korneeva IE, Bourmenskaya OV. Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. *Gynecology*. 2018;20(3):66–70 (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.66-70
- Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubiá-Pavlović A, Romero B, Clavero A, Mozas-Moreno J, Fontes J, Altmäe S. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>
- Ремнёва О.В., Бельницкая О.А., Чернова А.Е., Яворская С.Д. Хронический эндометрит и инфертильность: коррекция природными физическими факторами Алтая. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):16–22. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-16-22>
- Remneva OV, Belnitskaya OA, Chernova AE, Yavorskaya SD. Chronic endometritis and infertility: correction by natural physical factors Altai. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022;3(90):16–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-16-22>
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>
- Коваленко Я.А., Чуприненко Л.М. Структурно-функциональная характеристика эндометрия у пациенток при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):29–34. <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.1.29-34>
- Kovalenko YaA, Chuprinenko LM. Structural and functional features of endometrium in patients undergoing in-vitro fertilization. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):29–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.1.29-34>
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, Crupano FM, Lepera A, Miragliotta G, Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>
- Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>
- Zou Y, Li S, Ming L, Yang Y, Ye P, Zou J. The Correlation between Chronic Endometritis and Tubal-Factor Infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>
- Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, Mo M, Lian R, Diao L, Ding L, Zeng Y. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>
- Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клин. экп. морфология*. 2020;9(2):16–25. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
- Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clin. Exp. Morphology*. 2020;9(2):16–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
- Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, Xu Y. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2021;116(2):413–421. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.036>
- Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):243–249. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
- Shamilova AM, Il'ina IYu, Borovkova EI, Dobrokhotova YuE. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):243–249 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
- Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(5):61–69. <https://doi.org/10.17116/repro201622561-69>
- Krasnopol'skaia KV, Nazarenko TA, Ershova IYu. Modern approaches to endometrial receptivity assessment (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(5):61–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201622561-69>
- Demirdag E, Guler I, Cevher Akdulum MF, Sahin E, Erdem O, Erdem A, Erdem M. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4350–4356. <https://doi.org/10.1111/jog.15037>
- Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, Ishikawa T. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5). <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
- Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, Zhang W, Liu XM, Fang JY, Liu FJ, Kwak-Kim J. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0444-9>
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
- Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH, Ghanaei MM, Hosseinzadeh F, Heirati SFD, Pourhabibi Z. The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(2):653–659. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21
- Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509–517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>
- Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, Takebayashi A, Takashima A, Takahashi K, Kushima R, Zhang G, Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>
- Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53–59. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>
- Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>
- Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, Nardelli C, Trojano G, Cicinelli R, Minervini CF, Lerondi D, Viggiano L. Altered Gene Expression Encoding Cytochines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):471. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030471>

26. Singh N, Sethi A. Endometritis — Diagnosis, Treatment and its impact on fertility — A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
27. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(4):386–391. <https://doi.org/10.1111/aji.12277>
28. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2015;103(4):1049–1052. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.007>
29. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
30. Farghali MM, Abdelazim IA, El-Ghazaly TE. Relation between chronic endometritis and recurrent miscarriage. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):116–121. <https://doi.org/10.1016/10.5114/pm.2021.109769>
31. Храмова А.Ю., Башмакова Н.В. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):69–76. <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>
- Khrantsova AY, Bashmakova NV. Global view on the problem of «thin» endometrium: solutions to the problem in assisted reproductive technology (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):69–76 (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>
32. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril*. 2019;112(1):162–173.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
33. Mitter VR, Meier S, Rau TT, Gillon T, Mueller MD, Zwahlen M, von Wolff M, Kohl Schwartz AS. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(5):e13482. <https://doi.org/10.1111/aji.13482>
34. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, Raz N, Ben-Tzur D, Andrisani A, Ambrosini G, Picardi N, Cataldo V, Balzani M, Cicinelli R, Noventa M, Marin L, Greco P, Resta L, Saccardi C, Buzzaccarini G, Vitagliano A; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>
35. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, Li L, Diao L, Markert UR, Zeng Y. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.001>
36. Mihara M, Yasuo T, Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):936. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050936>
37. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>
38. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Consistent evidence on the detrimental role of severe chronic endometritis on in vitro fertilization outcome and the reproductive improvement after antibiotic therapy: on the other hand, mild chronic endometritis appears a more intricate matter. *Fertil Steril*. 2021;116(2):345–346. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.022>
39. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(1):103–112.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
41. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, Chiantera V, Cicinelli E, Marinaccio M. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>
42. Cumpston MS, McKenzie JE, Welch VA, Brennan SE. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(4):e588–e592. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdac036>
43. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Гагаева Ю.А. Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита. *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):69–77. <https://doi.org/10.17116/repro20192505169>
- Motovilova TM, Kachalina TS, Grechkanev GO, Gagaeva YuA. Clinical efficacy of bacteriophage and laser therapy in the treatment of chronic endometritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(5):69–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192505169>
44. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Takebayashi A, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Kaku S, Kushima R, Murakami T. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>. PMID: 33663485; PMCID: PMC7934457
45. Fan X, Li X, Li Y, Liao J, Chen H, Li Y, Lu GX, Lin G, Gong F. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.006>
46. Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, Lei L, Chen G. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(5):e13177. <https://doi.org/10.1111/aji.13177>
47. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018;18(1):40–50. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
48. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, Llacer J, Bernabeu R. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>
49. Franasiak JM. Chronic endometritis is associated with an altered microbiome, but what about treatment and clinical outcomes? *Fertil Steril*. 2019;112(4):649–650. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.019>
50. Młodzik N, Lukaszuk K, Sieg W, Jakiel G, Smolarczyk R. Endometrial microbiota — do they mean more than we have expected? *Ginekolog Pol*. 2020;91(1):45–48. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0010>
51. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
52. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, Horvath A, Pieber TR, Gorkiewicz G, Stadlbauer V, Obermayer-Pietsch B. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
53. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1445–1446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.025>

54. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, Xiao Y, Li TC. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.019>
55. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, Trojano G, Crupano FM, Francescato R, Vitagliano A, Resta L. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1346–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>
56. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. <https://doi.org/10.1111/aji.12508>
57. Боровиков И.О., Кравцова Е.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Бирюкова М.И. Возможности коррекции локального иммунного статуса у пациенток с хроническим эндометритом. *Медицинская иммунология*. 2022. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POC-2590>
58. Borovikov IO, Kravtsova EI, Bulgakova VP, Borovikova OI, Biryukova MI. Possibilities of correction of local immune status in patients with chronic endometritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2022. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POC-2590>
59. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, Noventa M, Cicinelli E. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in pre-menopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(12):2182. <https://doi.org/10.3390/diagnostics1122182>
60. Ishida M, Takebayashi A, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Tsuta K, Murakami T. Induction of the epithelial-mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249775>
61. Gou J, Hu T, Li L, Xue L, Zhao X, Yi T, Li Z. Role of epithelial-mesenchymal transition regulated by twist basic helix-loop-helix transcription factor 2 (Twist2) in embryo implantation in mice. *Reprod Fertil Dev*. 2019;31(5):932–940. <https://doi.org/10.1071/RD18314>
62. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):251–257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>
63. Маслова М.А., Павлович С.В., Смольникова В.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению нарушений рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:26–35. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.26-35>
64. Maslova MA, Pavlovich SV, Smolnikova VYu. Current approaches to diagnosing and treating endometrial receptor apparatus disorders in patients with recurrent implantation failures. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;3:26–35 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.26-35>
65. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(1). <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12597>
66. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013;11:154. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>
67. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л., Чуприненко Л.М., Каспарян Р.А., Копытко Е.Е., Дьякова Т.Г. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):23–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>
68. Krutova VA, Chulkova AM, Vanyan DL, Chuprinenko LM, Kasparyan RA, Kopytko EE, Dyakova TG. Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):23–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>
69. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaio E, Scioscia M, Cavallin F, Ambrosini G, Cozzolino M. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):673–683. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1383-2>
70. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушак П.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;2:91–100. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>
71. Tapilskaya NI, Tolibova GK, Savicheva AM, Kopylova AA, Glushakov RI, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Gorsky AG, Gzgzyan AM, Kogan IYu. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;2:91–100 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>
72. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, D’Emidio L, Coco C, Giannarelli D, Cariola M, Favilli A, Giorlandino C. The introduction of the absolute risk for the detection of fetal aneuploidies in the first-trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(10):1249–1253. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1210123>
73. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Takebayashi A, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Kaku S, Kushima R, Murakami T. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>
74. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90–100. <http://dx.doi.org/10.5114/pm.2020.97863>
75. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубинина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский Совет*. 2020;3:115–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
76. Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Rubinina ER, Gorrings HI, Voronov VA. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Medical Council*. 2020;3:115–121 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
77. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
78. Эллинди В.Н., Феоктистов А.А., Казанцев В.А., Обидняк Д.М. Прогностическое значение двух клинико-морфологических форм хронического эндометрита — полипоидного и фолликулярного при экстракорпоральном оплодотворении. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):55–58. <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>
79. Ellinidi VN, Feoktistov AA, Kazantsev VA, Obidniak DM. Prognostic value of two morphological forms of chronic endometritis: polypoid and follicular one. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(1):55–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>
80. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>
81. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1363–1369. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3131-2>
82. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril*. 2021;116(3):855–861. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.036>
83. Abdallah KS, Gadalla MA, Breijer M, Mol BWJ. Uterine distension media for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD006604. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006604.pub2>
84. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, Lo Turco A, Tosatto S, Palumbo M, De Lorenzo LS, Vitale SG, Scioscia M, Noventa M. Endometrial cancer risk prediction according to indication of diagnostic hysteroscopy

- in post-menopausal women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):257. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050257>
79. Klimaszuk K, Svarre Nielsen H, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Chronic endometritis — is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekol Pol.* 2023;94(2):152–157. <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
80. Carugno J, Marbin SJ, Lagan AS, Vitale SG, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Haimovich S. New development on hysteroscopy for endometrial cancer diagnosis: state of the art. *Minerva Med.* 2021;112(1):12–19. <https://doi.org/10.3390/10.23736/S0026-4806.20.07123-2>
81. Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Angioni S, Garuti G, De Angelis C; Italian School of Minimally Invasive Gynecological Surgery Hysteroscopists Group. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: the Italian multicenter trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(6):1169–1176. <https://doi.org/10.3390/10.1016/j.jmig.2018.12.002>
82. Murtinger M, Wirleitner B, Spitzer D, Bralo H, Miglar S, Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(3):hoac023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023>
83. Kuroda K, Yamanaka A, Takamizawa S, Nakao K, Kuribayashi Y, Nakagawa K, Nojiri S, Nishi H, Sugiyama R. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2022;118(3):568–575. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.029>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Локшин Вячеслав Натанович — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, генеральный директор товарищества с ограниченной ответственностью «Международный клинический центр репродуктологии “Personna”».

<https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Боровиков Игорь Олегович — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Булгакова Вера Павловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vyacheslav N. Lokshin — Dr. Sci. (Med.), Prof., academician, National Academy of Sciences, Republic of Kazakhstan; Director General, “Personna” International Clinical Center for Reproductive Medicine.

<https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Igor O. Borovikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Vera P. Bulgakova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

Кравцова Елена Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Бирюкова Мария Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Боровикова Ольга Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Никога Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0068-3385>

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Maria I. Biryukova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Olga I. Borovikova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Julia V. Nikogda — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0068-3385>