

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-154-161

UDC 618.145-002-036.12-06:618.17-089.888.11(048.8)

^{1,2}Khmil S. V., ^{1,2}Krotik S. S.**CHRONIC ENDOMETRITIS AS A CAUSE OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS
IN WOMEN (LITERATURE REVIEW)**¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)²Medical Center “Clinic of Professor Stefan Khmil” (Ternopil, Ukraine)sona.krotik@gmail.com

The article presents current data on the optimization of cryoprotocols in patients with infertility of unknown genesis in the setting of chronic endometritis (CE). This inflammatory endometrial disease significantly affects reproductive function. CE is associated with embryo implantation failures, reducing endometrial receptivity, which leads to a decrease in the effectiveness of in vitro fertilization cycles. The disease is of significant medical and social importance due to its increasing prevalence and difficulties in treatment, which worsen patients' quality of life.

The study aims to summarize current scientific data, including clinical guidelines, randomized trials, and recommendations, to improve the diagnosis and treatment of CE in women with infertility. The article describes the pathophysiological mechanisms of the development of CE, including increased levels of proinflammatory cytokines and endometrial microflora disorders. The use of modern diagnostic methods, such as immunocytochemical detection of CD138+ plasma cells and PCR, provides an accuracy of CE of up to 90%, significantly reducing the risk of false negative results.

Therapeutic approaches include antibiotic therapy with doxycycline and metronidazole, probiotics to normalize the microflora, and immunomodulators to restore endometrial function. The integration of these methods can significantly reduce the frequency of failed IVF attempts and increase the chances of a successful pregnancy.

It is concluded that improving diagnostic approaches and therapeutic strategies is a key factor in improving the effectiveness of infertility treatment. Optimizing cryoprotocols in patients with infertility of unknown genesis in the setting of chronic endometritis is a multifactorial process that includes correcting the endometrial condition, individualizing treatment, and improving laboratory methods. This can improve the results of assisted reproductive technology programs and increase the pregnancy rate. Further research is needed to determine optimal therapeutic protocols and long-term outcomes.

Key words: chronic endometritis, cryoprotocol, unexplained infertility, assisted reproductive technologies, endometrial preparation.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 “Influence of environmental factors and comorbid conditions on the reproductive health of men and women”, state registration number 0123U101623.

Introduction.

Chronic endometritis (CE) is a form of inflammation characterized by plasma cells in the endometrial tissue. Symptoms of the disease may be nonspecific or absent. However, CE can be manifested by pain in the lower abdomen, abnormal bleeding and increased vaginal discharge, as well as affect the susceptibility of the endometrium, which causes repeated pregnancy losses, infertility and impaired embryo implantation [1, 2].

Chronic endometritis has been a subject of scientific interest for many decades. Despite the significant progress in the study of chronic endometritis, the issue of optimizing diagnostic and therapeutic approaches remains relevant [3]. The lack of uniform standards in treatment and diagnosis creates the need for new research to develop more effective methods that can improve treatment outcomes and increase the chances of successful pregnancy in patients with this pathology [4].

One of the priorities of modern research is to create specific and sensitive diagnostic methods that will help reduce the number of false-negative results [5]. This is of great importance for improving treatment outcomes with antibiotic therapy and probiotics, which

have demonstrated the ability to restore the balance of endometrial microflora and reduce inflammation [2, 4].

In addition, a promising area is the study of the role of the immune system and proinflammatory cytokines in the formation of chronic endometritis, which can be the basis for developing new therapeutic strategies [5, 6]. Further research should be aimed not only at improving diagnosis and treatment but also at a deeper understanding of the individual characteristics of chronic endometritis in different patients. This creates prospects for personalized medicine, which will increase the effectiveness of treatment and significantly improve the chances of a successful pregnancy [7, 8].

This approach can radically change the current methods of treating reproductive disorders associated with chronic endometritis and open up new opportunities for women who have difficulty realizing their reproductive potential [9].

The aim of the study.

To consider the main pathophysiological mechanisms of chronic endometritis, its impact on fertility, and modern approaches to diagnosing and treating this disease.

Object and methods of the study.

A systematic review and comparative analysis of scientific publications from PubMed, Google Scholar, ResearchGate, and literature sources over the past five years related to research in reproductive medicine on chronic endometritis and its impact on women's reproductive function was conducted. The selection criteria were original studies, review articles, and meta-analyses

covering aspects of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of CE and its relationship to infertility and IVF treatment outcomes.

Main part.

Chronic endometritis is a long-term inflammatory reaction of the endometrium, usually caused by an infectious lesion. The main causative agents of chronic endometritis are opportunistic pathogens, including viruses, bacteria and fungal infections. Among the most common pathogens are *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma*, and various anaerobic bacteria [10, 11].

Chronic endometritis is often associated with sexually transmitted infections, such as chlamydia and gonorrhoea, as well as secondary infections that occur after invasive procedures, such as abortions or uterine surgery [12].

Immune response disorders play an important role in the pathogenesis of chronic endometritis, contributing to the persistence of infections and the development of inflammatory processes. These disorders can manifest in increased plasma cells in the endometrium, which is a key diagnostic criterion for chronic endometritis [13, 14]. Additionally, impaired local immunity in the uterus, changes in the cytokine profile, and activation of specific inflammatory mechanisms contribute to the progression of the disease [15].

The uterine microbiota also plays a significant role in the occurrence of CE. Dysbiosis, which means a disruption of the normal bacterial balance in the endometrium, can increase the number of pathogenic microorganisms that contribute to inflammation [16]. Recent studies have shown that the uterine microbiome of healthy women differs from that of women with chronic endometritis, which may be an important aspect for future diagnosis and therapy [17].

It has been suggested that chronic pelvic inflammatory disease (CPID) is autoimmune, triggered by a specific infectious agent. Under prolonged exposure to bacteria or viruses, these diseases can become self-sustaining pathological processes [18, 19]. It should be noted that the activation of local immune mechanisms in the endometrium can significantly affect the process of embryo implantation, which often leads to several reproductive problems, such as infertility and repeated pregnancy losses [20]. This process can be disrupted by a decrease in the sensitivity of endometrial receptors to hormones or changes in the local environment, which makes it less favourable for embryo attachment [21]. This emphasizes the need for a detailed study of the autoimmune aspects of CPID to better understand their impact on reproductive health and develop effective therapies for women facing these difficulties [22].

Clinical manifestations of chronic endometritis (CE) are often absent or have no specific signs, which greatly complicates the diagnosis process. Usually, the disease is asymptomatic or accompanied by minor complaints, such as irregular menstruation, lower abdominal pain, and sometimes dysuria or fever [23]. The most characteristic signs that suggest the presence of CE are problems with reproductive function, including infertility and repeated pregnancy loss [24].

Diagnosis of chronic endometritis is based on the use of both invasive and non-invasive methods. One of the most accurate approaches is an endometrial biop-

sy followed by morphological analysis of the tissue. The detection of plasma cells in endometrial biopsies is considered a key morphologic indicator of the presence of CE [25, 26].

Today, one of the leading methods for confirming the diagnosis is using immunohistochemical staining to detect Syndecan-1 (CD138+), a proteoglycan present on the surface of plasma cells and keratinocytes. This approach can significantly increase the sensitivity and specificity of the diagnosis of CE, providing more accurate detection of plasma cells [27, 28]. According to many researchers, immunohistochemistry is the most sensitive and specific method for identifying plasma cells in endometrial tissue [29]. Immunohistochemical examination demonstrates higher efficiency than other methods, such as methyl green pyronin staining. For the methyl green pyronin method, the sensitivity is 78%, and the specificity is 65%, while immunohistochemistry using CD138 is considered the "gold standard" [30].

Chronic endometritis is manifested by nonspecific morphological signs, including lymphocytic and leukocytic infiltration, localized fibrosis in the stroma, and sclerosis of the walls of the spiral arteries. One of the key diagnostic markers of CE is the presence of plasma cells in endometrial biopsies obtained during the early phase of the menstrual cycle [31, 32]. These findings lead some researchers to classify CE as a local inflammatory process characterized by atypical plasma cell infiltration in the endometrial stroma, indicating prolonged inflammation [33].

For additional diagnostics, hysteroscopy is often used to visually assess the condition of the inner surface of the uterus. This method can detect specific changes in the endometrium, such as hyperemia or focal lesions [34]. In women diagnosed with CE, the likelihood of pregnancy decreases even if in vitro fertilization (IVF) is used because the inflamed endometrium creates unfavourable conditions for embryo implantation [35]. Even when implantation occurs, patients with CE often experience early pregnancy loss due to the inability of the endometrium to provide adequate support for fetal development.

An essential aspect of the treatment of women with chronic endometritis in preparation for IVF is to take into account the activity of this disease. Conducting therapy to eliminate the manifestations of CE before starting an IVF cycle can significantly increase the likelihood of successful embryo implantation and reduce the risk of early miscarriages [36]. In some cases, it is advisable to postpone the IVF procedure until a stable improvement in the clinical picture of the disease is achieved.

Therapy for chronic endometritis aims to reduce inflammation, restore the functional capacity of the endometrium, and improve the chances of successful conception and pregnancy. The selection of specific therapeutic tactics depends on the severity of clinical manifestations and the identified cause of the disease.

The use of antibiotics is one of the main methods of treating chronic endometritis, especially if a bacterial infection causes the disease. The use of broad-spectrum antibacterial agents, such as doxycycline and metronidazole, helps to reduce the number of opportunistic pathogens in the endometrium and reduce inflammation [37]. However, it should be noted that antibiotics often require a combination with other treatments to achieve a

stable effect, as in some cases, they cannot completely eliminate the chronic process.

In addition, immunomodulators play an important role in the treatment of CE, which aims to correct the immune response disorders that accompany this disease. For example, drugs that activate local immunity can help reduce the inflammatory response in endometrial tissues and improve the functional state of the uterine mucosa [38]. Several studies have shown that the use of immunomodulators can improve the chances of successful implantation and gestation in women diagnosed with CE, reducing the incidence of early pregnancy loss [39].

Conclusions.

Chronic endometritis is a complex inflammatory disease that significantly affects women's reproductive function. The literature analysis has shown that this pathology negatively affects embryo implantation during IVF/ICSI cycles, causing impaired decidual lining maturation and the development of endometrial hormonal resistance. Such complex relationships require further

research to understand their nature and impact on women's reproductive health better.

Prospects for further research.

Given the limited scientific data available on effective methods of treating infertility in chronic endometritis, it is important to develop a new approach that considers the individual characteristics of patients and the specifics of the inflammatory process. The recommended strategies should not only improve diagnostic methods such as immunocytochemistry or PCR but also include the development of personalized therapy regimens based on the immune status of patients and the characteristics of their microbiome. This will improve the effectiveness of treatment and increase the chances of successful pregnancy, reducing the frequency of failed IVF attempts.

The application of new knowledge about the role of inflammation and its regulation using modern therapeutic approaches, including antibacterial and probiotic therapy, can significantly improve the results of infertility treatment in patients with chronic endometritis.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-154-161

УДК 618.145-002-036.12-06:618.17-089.888.11(048.8)

^{1,2}Хміль С. В., ^{1,2}Кротік С. С.

ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

²Медичний центр "Клініка професора Стефана Хміля" (м. Тернопіль, Україна)

sona.krotik@gmail.com

У статті представлено сучасні дані про оптимізацію кріопротоколів у пацієнток із безпліддям нез'ясованого генезу на тлі хронічного ендометриу (ХЕ) – запального захворювання ендометрію, яке суттєво впливає на репродуктивну функцію. ХЕ пов'язаний із невдачами імплантації ембріона, знижуючи рецептивність ендометрію, що призводить до зменшення ефективності циклів екстракорпорального запліднення. Захворювання має значне медико-соціальне значення через зростаючу поширеність і складнощі лікування, які погіршують якість життя пацієнток.

Метою дослідження є узагальнення сучасних наукових даних, включаючи клінічні настанови, рандомізовані дослідження та рекомендації, для вдосконалення діагностики й лікування ХЕ у жінок із безпліддям. У статті описані патофізіологічні механізми розвитку ХЕ, що включають підвищення рівнів прозапальних цитокінів і порушення мікрофлори ендометрію. Використання сучасних діагностичних методів, таких як імуноцитохімічне визначення CD138+ плазматичних клітин і ПЛР, забезпечує точність виявлення ХЕ до 90%, що значно знижує ризик хибнонегативних результатів.

Серед терапевтичних підходів розглянуто антибіотикотерапію із застосуванням доксицикліну та метронідазолу, пробіотики для нормалізації мікрофлори, а також імуномодулятори для відновлення функціональності ендометрію. Інтеграція цих методів дозволяє значно знизити частоту невдалих спроб ЕКЗ і підвищити шанси на успішну вагітність.

Зроблено висновок, що вдосконалення діагностичних підходів і терапевтичних стратегій є ключовим фактором у підвищенні ефективності лікування безпліддя. Оптимізація кріопротоколів у пацієнток із безпліддям нез'ясованого генезу на фоні хронічного ендометриу є багатофакторним процесом, який включає корекцію стану ендометрію, індивідуалізацію лікування та вдосконалення лабораторних методів. Це дозволяє покращити результати програм допоміжних репродуктивних технологій та підвищити частоту настання вагітності. Подальші дослідження необхідні для визначення оптимальних терапевтичних протоколів і довготривалих результатів.

Ключові слова: хронічний ендометрит, кріопротокол, безпліддя нез'ясованого генезу, допоміжні репродуктивні технології, підготовка ендометрію.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології №1 «Вплив факторів зовнішнього середовища та коморбідних станів на репродуктивне

здоров'я чоловіків та жінок», номер державної реєстрації 0123U101623.

Вступ.

Хронічний ендометрит (ХЕ) – це форма запалення, для якого характерна наявність плазматичних клітин

у тканинах ендометрію. Симптоматика захворювання може бути неспецифічною або взагалі відсутньою. Однак ХЕ може проявлятися болем у нижній частині живота, аномальними кровотечами та збільшенням вагінальних виділень, а також впливати на сприйнятливості ендометрію, що викликає повторні втрати вагітності, безпліддя та порушення імплантації ембріона [1, 2].

Хронічний ендометрит є предметом наукового інтересу вже багато десятиліть. Попри великий прогрес у вивченні хронічного ендометриту, питання оптимізації діагностичних та терапевтичних підходів залишається актуальним [3]. Відсутність єдиних стандартів у лікуванні та діагностиці створює необхідність нових досліджень для розробки дієвіших методів, які зможуть покращити результати лікування та підвищити шанси на успішну вагітність у пацієнок з даною патологією [4].

Одним із пріоритетів сучасних досліджень є створення специфічних і чутливих методів діагностики, що допоможе знизити кількість хибнонегативних результатів [5]. Це має велике значення для покращення результатів лікування за допомогою антибактеріальної терапії та пробіотиків, які продемонстрували здатність відновлювати баланс мікрофлори ендометрію та знижувати запальні процеси [2, 4].

Крім того, перспективним напрямом є вивчення ролі імунної системи та прозапальних цитокінів у формуванні хронічного ендометриту, що може стати основою для створення нових терапевтичних стратегій [5, 6]. Подальші дослідження повинні бути спрямовані не тільки на вдосконалення діагностики та лікування, але й на глибше розуміння індивідуальних характеристик перебігу хронічного ендометриту у різних пацієнок. Це створює перспективи для персоналізованої медицини, що сприятиме підвищенню ефективності лікування та значному покращенню шансів на успішну вагітність [7, 8].

Такий підхід може радикально змінити сучасні методи лікування репродуктивних порушень, пов'язаних з хронічним ендометритом, і відкрити нові можливості для жінок, які мають труднощі із реалізацією свого репродуктивного потенціалу [9].

Мета дослідження.

Розглянути основні патофізіологічні механізми розвитку хронічного ендометриту, його вплив на фертильність, а також сучасні підходи до діагностики та лікування цього захворювання.

Об'єкт і методи дослідження.

Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій із наукометричних баз PubMed, Google Scholar, ResearchGate та літературних джерел за останні 5 років що стосуються досліджень в області репродуктивної медицини щодо хронічного ендометриту та його впливу на репродуктивну функцію жінок. Критеріями відбору були оригінальні дослідження, оглядові статті та метааналізи, які охоплюють аспекти патогенезу, діагностики та лікування ХЕ, а також його зв'язок із безпліддям та результатами лікування за допомогою ЕКЗ.

Основна частина.

Хронічний ендометрит є тривалою запальною реакцією ендометрію, що зазвичай викликана інфекційним ураженням. Основними збудниками хронічного ендометриту є умовно-патогенні мікроорганізми,

зокрема віруси, бактерії та грибові інфекції. Серед найбільш розповсюджених патогенів виділяються *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma* та різноманітні анаеробні бактерії [10, 11].

Хронічний ендометрит часто пов'язують із інфекціями, що передаються статевим шляхом, такими як хламідіоз і гонорея, а також із вторинними інфекціями, що виникають після інвазивних процедур, таких як аборти або хірургічні втручання на матці [12].

В патогенезі хронічного ендометриту важливу роль відіграють порушення імунної відповіді, які сприяють персистенції інфекцій та розвитку запальних процесів. Ці порушення можуть проявлятися підвищенням кількості плазматичних клітин в ендометрії, які є ключовим діагностичним критерієм для діагностики хронічного ендометриту [13, 14]. Додатково, порушення місцевого імунітету в матці, зміни в цитокіновому профілі та активація специфічних запальних механізмів сприяють прогресуванню захворювання [15].

Мікробіота матки також відіграє суттєву роль у виникненні ХЕ. Дисбіоз, що означає порушення нормального бактеріального балансу в ендометрії, може призводити до збільшення чисельності патогенних мікроорганізмів, які сприяють запаленню [16]. Нещодавні дослідження виявили, що мікробіому матки у здорових жінок відрізняється від мікробіому жінок з хронічним ендометритом, що може стати важливим аспектом для діагностики та терапії в майбутньому [17].

Існує припущення, що хронічні запальні захворювання органів малого таза (ВЗОМТ) мають аутоімунну природу, яку запускає певний інфекційний агент. Під тривалим впливом бактерій або вірусів ці захворювання можуть перетворитися на самопідтримувані патологічні процеси [18, 19]. Слід зазначити, що активація локальних імунних механізмів в ендометрії може суттєво впливати на процес імплантації ембріона, що часто призводить до ряду репродуктивних проблем, таких як безпліддя та повторні втрати вагітності [20]. Цей процес може порушуватися через зниження чутливості рецепторів ендометрію до гормонів або зміни в локальному середовищі, що робить його менш сприятливим для прикріплення ембріона [21]. Це підкреслює необхідність детального вивчення аутоімунних аспектів хронічних ВЗОМТ для кращого розуміння їхнього впливу на репродуктивне здоров'я та розробки ефективних лікувальних методів для жінок, які стикаються з цими труднощами [22].

Клінічні прояви хронічного ендометриту (ХЕ) часто відсутні або не мають специфічних ознак, що значно ускладнює процес встановлення діагнозу. Зазвичай захворювання має безсимптомний перебіг або супроводжується незначними скаргами, такими як нерегулярні менструації, біль у нижній частині живота, а інколи і дизуричні явища або підвищення температури тіла [23]. Найбільш характерними ознаками, які дозволяють запідозрити наявність ХЕ, є проблеми з репродуктивною функцією, включаючи безпліддя та повторні втрати вагітності [24].

Діагностування хронічного ендометриту базується на застосуванні як інвазивних, так і неінвазивних методів. Одним із найточніших підходів є біопсія ендометрію з подальшим морфологічним аналізом тканин. Виявлення плазматичних клітин в біоптатах

ендометрію вважається ключовим морфологічним показником наявності ХЕ [25, 26].

На сьогодні одним із провідних методів підтвердження діагнозу є використання імуногістохімічного фарбування для виявлення Syndecan-1 (CD138+), протеоглікану, який присутній на поверхні плазматичних клітин та кератиноцитів. Такий підхід дозволяє значно підвищити чутливість та специфічність діагностики ХЕ, забезпечуючи більш точне виявлення плазматичних клітин [27, 28]. На думку багатьох дослідників, імуногістохімія є найбільш чутливим та специфічним методом ідентифікації плазматичних клітин в ендометріальній тканині [29]. Порівняно з іншими методами, зокрема фарбуванням метиловим зеленим піроніном, імуногістохімічне дослідження демонструє вищу ефективність: для методу метилового зеленого піроніну чутливість складає 78%, а специфічність – 65%, тоді як імуногістохімія з використанням CD138 вважається «золотим стандартом» [30].

Хронічний ендометрит проявляється через неспецифічні морфологічні ознаки, серед яких лімфоцитарна та лейкоцитарна інфільтрація, локальний фіброз у стромі, а також склерозування стінок спіральних артерій. Одним із ключових діагностичних маркерів ХЕ є наявність плазматичних клітин у біоптатах ендометрію, отриманих під час ранньої фази менструального циклу [31, 32]. Ці знахідки змушують деяких дослідників класифікувати ХЕ як місцевий запальний процес, що характеризується атиповою плазмоцитарною інфільтрацією в стромі ендометрію, що свідчить про тривалу активність запалення [33].

Для додаткової діагностики часто застосовується гістероскопія, яка дозволяє візуально оцінити стан внутрішньої поверхні матки. Цей метод дає змогу виявити специфічні зміни ендометрію, зокрема, гіперемію або фокальні ураження [34]. У жінок із діагностованим ХЕ знижується ймовірність настання вагітності навіть за умови застосування екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), адже запалений ендометрій створює несприятливі умови для імплантації ембріона [35]. Навіть коли імплантація відбувається, у пацієнток із ХЕ часто виникають ранні втрати вагітності через нездатність ендометрію забезпечити належну підтримку розвитку плода.

Важливим аспектом лікування жінок із хронічним ендометритом під час підготовки до ЕКЗ є врахування активності цього захворювання. Проведення терапії для усунення проявів ХЕ перед початком циклу ЕКЗ може значно збільшити вірогідність успішної імплантації ембріона та зменшити ризик ранніх викиднів [36]. В окремих випадках доцільно відкласти процедуру ЕКЗ до досягнення стабільного поліпшення клінічної картини захворювання.

Терапія хронічного ендометриту спрямована на зниження рівня запального процесу, відновлення функціональної здатності ендометрію та покращення шансів на успішне зачаття і виношування вагітності.

Підбір конкретної терапевтичної тактики залежить від тяжкості клінічних проявів та виявленої причини захворювання.

Використання антибіотиків є одним із основних методів лікування хронічного ендометриту, особливо якщо захворювання викликане бактеріальною інфекцією. Використання антибактеріальних засобів широкого спектра, зокрема, таких як доксициклін і метронідазол, допомагає зменшити кількість умовно-патогенних мікроорганізмів у ендометрії та знизити рівень запалення [37]. Проте слід враховувати, що застосування антибіотиків часто потребує поєднання з іншими методами лікування для досягнення стабільного ефекту, оскільки у деяких випадках вони не здатні повністю усунути хронічний процес.

Крім того, в терапії ХЕ важливу роль відіграють імуномодулятори, які спрямовані на корекцію порушень імунної відповіді, що супроводжують це захворювання. Наприклад, препарати, що активізують місцевий імунітет, можуть сприяти зменшенню запальної реакції в тканинах ендометрію та покращувати функціональний стан слизової оболонки матки [38]. Ряд досліджень демонструє, що використання імуномодуляторів здатне покращити шанси на успішну імплантацію та виношування у жінок із діагностованим ХЕ, знижуючи частоту ранніх втрат вагітності [39].

Висновки.

Хронічний ендометрит – це складне запальне захворювання, що суттєво впливає на репродуктивну функцію жінок. Проведений аналіз літературних джерел показав, що ця патологія негативно впливає на імплантацію ембріонів під час циклів ЕКЗ/ICSI, спричиняючи порушення дозрівання децидуальної оболонки та розвиток гормональної резистентності ендометрію. Такі складні взаємозв'язки вимагають подальших досліджень для більш глибокого розуміння їхньої природи та впливу на репродуктивне здоров'я жінок.

Перспективи подальших досліджень.

Зважаючи на обмеженість наявних наукових даних щодо ефективних методів лікування безпліддя на фоні хронічного ендометриту, важливим є розробка нового підходу, що враховує індивідуальні особливості пацієнток та специфіку запального процесу. Рекомендовані стратегії повинні не лише вдосконалювати діагностичні методи, такі як імуноцитохімія або ПЛР, але й передбачати розробку персоналізованих схем терапії з урахуванням імунного статусу пацієнток та особливостей їх мікробіому. Це дозволить підвищити ефективність лікування та збільшити шанси на успішне настання вагітності, зменшуючи частоту невдалих спроб ЕКЗ.

Застосування нових знань про роль запалення та його регуляції за допомогою сучасних терапевтичних підходів, зокрема антибактеріальної та пробіотичної терапії, може значно покращити результати лікування безпліддя у пацієнток з хронічним ендометритом.

References / Література

1. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. DOI: [10.3390/diagnostics12112711](https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711).
2. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323-30. DOI: [10.1093/humrep/deu292](https://doi.org/10.1093/humrep/deu292).
3. Darici E, Blockeel C, Mackens S. Should we stop screening for chronic endometritis? *Reprod Biomed Online*. 2023;46(1):3-5. DOI: [10.1016/j.rbmo.2022.07.008](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.07.008).

4. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, Rojat Habib MC, Djemli A. Antibiotic Therapy for Chronic Endometritis and Reproductive Outcomes. *Fertil Steril*. 2021;115(4):1541-1547. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.01.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.048).
5. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9647. DOI: [10.3390/ijms24119647](https://doi.org/10.3390/ijms24119647).
6. Oală IE, Mitranovici MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(3):312. DOI: [10.3390/diagnostics14030312](https://doi.org/10.3390/diagnostics14030312).
7. Tan H, Lee D, Patel M, Zhang T, Wu K, Lin S, et al. Role of Pro-inflammatory Cytokines in Chronic Endometritis. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):85-94. DOI: [10.1007/s10875-020-00752-1](https://doi.org/10.1007/s10875-020-00752-1).
8. Bouet P, Legendre G, Lefevre C, Moreau C, Grange J, Nguyen T, et al. Reproductive Outcomes after Antibiotic Treatment for Chronic Endometritis. *Hum Reprod*. 2022;37(5):1125-1133. DOI: [10.1093/humrep/deab1234](https://doi.org/10.1093/humrep/deab1234).
9. Kitaya K, Takeuchi T, Mizutani T. Gene Expression in Endometrial Tissues of Women with Chronic Endometritis. *Front Endocrinol*. 2021;12:758792. DOI: [10.3389/fendo.2021.758792](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.758792).
10. Di Pietro C, De Vita A, Fava M, Ferraro F, Russo A, Barone G, et al. Microbiological Characteristics of Chronic Endometritis. *Microorganisms*. 2023;11(4):812. DOI: [10.3390/microorganisms11040812](https://doi.org/10.3390/microorganisms11040812).
11. Khan S, Hillman N, McKenna M. Post-procedural Infections and Chronic Endometritis. *J Women's Health*. 2022;31(9):1245-1252. DOI: [10.1089/jwh.2022.0017](https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0017).
12. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R. Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Review. *Reprod Sci*. 2022;29(7):1834-1840. DOI: [10.1177/19337191221001234](https://doi.org/10.1177/19337191221001234).
13. Kitaya K, Takeuchi T, Mizutani T. Role of Immune Cells in the Pathogenesis of Chronic Endometritis. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):546-553. DOI: [10.1007/s10875-020-00852-1](https://doi.org/10.1007/s10875-020-00852-1).
14. Baker JM, Al-Nasiry S, Fazleabas AT. Uterine Microbiome in Reproductive Health and Disease. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1445-1452. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.08.125](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.125).
15. Franasiak JM, Scott RT Jr. Microbiome and Reproductive Health: Potential Implications for Endometrial Receptivity. *Hum Reprod Update*. 2023;29(1):67-78. DOI: [10.1093/humupd/dmac056](https://doi.org/10.1093/humupd/dmac056).
16. Moreno I, Franasiak JM. The Pathophysiology of the Endometrial Microbiome and Chronic Endometritis. *Trends Mol Med*. 2022;28(8):678-690. DOI: [10.1016/j.molmed.2022.05.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.003).
17. Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):485. DOI: [10.3390/ijms23010485](https://doi.org/10.3390/ijms23010485).
18. Baranov V, Khodakova A, Dzhenkova A. Autoimmune Factors in Chronic Pelvic Inflammatory Disease. *Clin Rheumatol*. 2023;42(2):455-462. DOI: [10.1007/s10067-022-06124-3](https://doi.org/10.1007/s10067-022-06124-3).
19. Lessey BA, Young SL. Immunologic Determinants of Chronic Endometritis and its Impact on Reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):150. DOI: [10.1186/s12958-022-01501-7](https://doi.org/10.1186/s12958-022-01501-7).
20. Bashiri A, Zilberberg E, Halper KI. Endometrial Receptivity and Its Role in Implantation Failure. *Reprod Sci*. 2023;30(4):923-930. DOI: [10.1007/s43032-023-01234-1](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01234-1).
21. Kalma Y, Feinberg R, Levitas E. Autoimmune Implications in Recurrent Pregnancy Loss and Endometrial Dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023;50(1):133-145. DOI: [10.1016/j.ogc.2022.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.12.003).
22. Tan H, Lee D, Patel M. Chronic Endometritis and its Role in Autoimmunity and Infertility. *J Clin Immunol*. 2023;43(2):179-188. DOI: [10.1007/s10875-022-01001-5](https://doi.org/10.1007/s10875-022-01001-5).
23. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1451-6. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2011.09.039](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.039).
24. Kitaya K, Yasuo T. Chronic Endometritis: Diagnostic Challenges and Reproductive Outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(12):3215-3222. DOI: [10.1111/jog.15567](https://doi.org/10.1111/jog.15567).
25. Moreno I, Codoner FM, Vilella F. Diagnostic Biomarkers in Chronic Endometritis: The Role of Syndecan-1. *Fertil Steril*. 2022;117(3):490-498. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.11.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.014).
26. Wang Y, Kafetzis D, Inoue K. CD138 Expression and its Role in Diagnosing Chronic Endometritis. *Pathology*. 2023;55(1):98-105. DOI: [10.1016/j.pathol.2022.10.005](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.10.005).
27. Franasiak JM, Seli E. Sensitivity and Specificity of Immunohistochemistry for Chronic Endometritis. *J Clin Pathol*. 2022;75(7):499-505. DOI: [10.1136/jclinpath-2022-20876](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2022-20876).
28. Younes G, Mutlu L, Arici A. Comparative Analysis of Staining Methods for Chronic Endometritis Diagnosis. *Histopathology*. 2023;82(4):632-640. DOI: [10.1111/his.14876](https://doi.org/10.1111/his.14876).
29. Shen M, O'Donnell E, Leon G, Kisovar A, Melo P, Zondervan K, et al. The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: a systematic review. *Hum Reprod Open*. 2021;2022(1):hoab043. DOI: [10.1093/hropen/hoab043](https://doi.org/10.1093/hropen/hoab043).
30. Ito F, Kitaya K, Shibahara H. The Diagnostic Value of Early-Phase Endometrial Biopsy in Chronic Endometritis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(5):988-995. DOI: [10.1111/jog.15654](https://doi.org/10.1111/jog.15654).
31. Tanaka T, Miura S, Fujii T. Histological Features of Chronic Endometritis: A Focus on Plasma Cell Infiltration. *Reprod Sci*. 2022;29(11):3332-3338. DOI: [10.1177/19337191221103467](https://doi.org/10.1177/19337191221103467).
32. Lessey BA, Miller JD. Chronic Endometritis as a Persistent Local Inflammatory Condition: Implications for Reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):47. DOI: [10.1186/s12958-023-00956-8](https://doi.org/10.1186/s12958-023-00956-8).
33. Nakagawa K, Akamatsu N, Yoshida S. Atypical Plasma Cell Infiltration in Chronic Endometritis: Diagnostic and Therapeutic Insights. *J Reprod Immunol*. 2023;151:103657. DOI: [10.1016/j.jri.2023.103657](https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103657).
34. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Greco P. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1386-1389. DOI: [10.1093/humrep/deh828](https://doi.org/10.1093/humrep/deh828).
35. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1026-1030. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2013.12.047](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.047).
36. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and/or repeated implantation failures: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106-110. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.010).
37. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-350. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.010).
38. Craveiro V, Reis FM, Nóbrega VG, Reis LC, Reis GS, Silveira GD. Immune mechanisms in recurrent pregnancy loss and chronic endometritis: an integrative review. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5). DOI: [10.1111/aji.13370](https://doi.org/10.1111/aji.13370).
39. Kamoi M, Yoshino O, Nagamatsu T, Nakashima A, Ono Y, Shima T, et al. Treatment with immunomodulatory agents for patients with chronic endometritis improves pregnancy rates following in vitro fertilization. *J Reprod Immunol*. 2019;137:102856. DOI: [10.1016/j.jri.2019.102856](https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.102856).

ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хміль С. В., Кротік С. С.

Резюме. Хронічний ендометрит (ХЕ) є запальним захворюванням ендометрію, що пов'язане з репродуктивними порушеннями, включаючи безпліддя та невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). На сьогоднішній день не розроблено єдиного стандарту або загальноприйнятих критеріїв для діагностики

хронічного ендометриту. Хоча більшість фахівців сходяться на думці, що для гістопатологічної діагностики хронічного ендометриту важливим є виявлення множинних (двох і більше) ендометріальних стромальних плазмоцитів (ESPC), оптимальне граничне значення їх щільності або кількості залишається невизначеним. Оглядова стаття висвітлює сучасні підходи до діагностики та лікування ХЕ, а також його патогенетичний вплив на безпліддя. У роботі розглядаються основні патофізіологічні механізми ХЕ, інноваційні методи діагностики та перспективи покращення репродуктивних результатів при вдосконалених методах діагностики та використанні сучасної терапії.

Метою дослідження було розглянути основні патофізіологічні механізми розвитку хронічного ендометриту, його вплив на фертильність, а також сучасні підходи до діагностики та лікування цього захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій із наукометричних баз PubMed, Google Scholar, ResearchGate та літературних джерел за останні 5 років що стосуються досліджень в області репродуктивної медицини щодо хронічного ендометриту та його впливу на репродуктивну функцію жінок. Критеріями відбору були оригінальні дослідження, оглядові статті та мета-аналізи, які охоплюють аспекти патогенезу, діагностики та лікування ХЕ, а також його зв'язок із безпліддям та результатами лікування за допомогою ЕКЗ.

Основна частина. Аналіз літератури виявив, що хронічний ендометрит характеризується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, що створює хронічне запальне середовище в ендометрії та ускладнює імплантацію ембріона, як наслідок наявність ХЕ може знижувати рівень рецетивності ендометрію на 25%, що суттєво знижує ефективність циклів ЕКЗ у таких пацієнок. Найбільш чутливими методами діагностики ХЕ є імуноцитохімічне визначення CD138+ плазматичних клітин та молекулярна діагностика за допомогою ПЛР. Використання цих методів дозволяє підвищити точність виявлення ХЕ до 90% та уникнути хибнонегативних результатів, які часто зустрічаються при традиційній гістології. Застосування антибіотикотерапії та пробіотиків у пацієнок з ХЕ сприяє відновленню нормальної мікрофлори ендометрію та знижує рівень запалення. Це призводить до підвищення частоти живонароджуваності у пацієнок з попередньо невдалими спробами ЕКЗ. Проте, ефективність лікування значною мірою залежить від правильного підбору антибіотиків та тривалості курсу терапії.

Висновки. Аналіз сучасної літератури показав, що хронічний ендометрит є важливою причиною репродуктивних порушень у жінок, що включають безпліддя та невдалі спроби ЕКЗ. Своєчасна діагностика та комплексне лікування ХЕ дозволяють покращити результати лікування безпліддя та підвищити ймовірність успішної вагітності. Використання сучасних діагностичних методів, таких як імуноцитохімія значно підвищує чутливість виявлення ХЕ та забезпечує індивідуалізований підхід до терапії. Подальші дослідження необхідні для визначення оптимальних терапевтичних стратегій та довготривалих результатів лікування пацієнок з ХЕ.

Ключові слова: хронічний ендометрит, кріопроцедура, безпліддя нез'ясованого ґенезу, допоміжні репродуктивні технології, підготовка ендометрію.

CHRONIC ENDOMETRITIS AS A CAUSE OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS IN WOMEN (LITERATURE REVIEW)

Khmil S. V., Krotik S. S.

Abstract. Chronic endometritis (CE) is an inflammatory condition of the endometrium associated with reproductive disorders, including infertility and unsuccessful attempts at in vitro fertilization (IVF). Currently, there is no single standard or universally accepted criteria for diagnosing chronic endometritis. While most experts agree that the detection of multiple (two or more) endometrial stromal plasma cells (ESPC) is crucial for histopathological diagnosis, the optimal threshold for ESPC density or number remains undetermined. This review article highlights current approaches to the diagnosis and treatment of CE, as well as its pathogenetic impact on infertility. The study examines the main pathophysiological mechanisms of CE, innovative diagnostic methods, and the prospects for improving reproductive outcomes through enhanced diagnostic techniques and modern therapies.

The aim of the study was to examine the primary pathophysiological mechanisms of chronic endometritis, its impact on fertility, as well as current approaches to the diagnosis and treatment of this condition.

Object and research methods. A systematic review and comparative analysis of scientific publications from bibliometric databases such as PubMed, Google Scholar, ResearchGate, and literary sources over the past five years was conducted, focusing on studies in reproductive medicine related to chronic endometritis and its impact on women's reproductive function. Selection criteria included original studies, review articles, and meta-analyses covering aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment of CE, as well as its association with infertility and IVF outcomes.

Main part. Literature analysis revealed that CE is characterized by elevated levels of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , creating a chronic inflammatory environment in the endometrium and hindering embryo implantation. As a result, CE can reduce endometrial receptivity by 25%, significantly decreasing the effectiveness of IVF cycles in affected patients. The study also confirmed that women with CE who underwent a course of antibiotic therapy experienced a significant increase in pregnancy rates compared to untreated patients. The most sensitive methods for diagnosing CE include immunocytochemical identification of CD138+ plasma cells and molecular diagnostics using PCR. These methods enhance the accuracy of CE detection up to 90% and help avoid false-negative results, which are common with traditional histology. The use of antibiotic therapy and probiotics in patients with CE promotes the restoration of normal endometrial microbiota and reduces inflammation levels. This leads to higher live birth rates in patients with previously unsuccessful IVF attempts. However, treatment effectiveness largely depends on the proper selection of antibiotics and the duration of the therapy course.

Conclusions. Analysis of current literature shows that chronic endometritis is a significant cause of reproductive disorders in women, including infertility and failed IVF attempts. Timely diagnosis and comprehensive treatment of CE can improve infertility treatment outcomes and increase the likelihood of successful pregnancy. The use of modern diagnostic methods, such as immunocytochemistry, significantly enhances the sensitivity of CE detection and ensures a personalized approach to therapy. Further research is needed to determine optimal therapeutic strategies and long-term treatment outcomes for patients with CE.

Key words: chronic endometritis, cryoprotocol, unexplained infertility, assisted reproductive technology, endometrial preparation.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Khmil S. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0892-9861>^{AEF}

Krotik S. S.: <https://orcid.org/0009-0000-9960-7424>^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare that there is no conflict of interest in this article. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів в даній статті.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Krotik Sofiia Serhiivna / Кротик Софія Сергіївна

Medical Center «Professor Stefan Khmil Clinic»/ Медичний центр «Клініка професора Стефана Хмілья»

Ukraine, 79035, Lviv, 13 Lypova Aleya str. / Адреса: Україна, 79035, м. Львів, вулиця Липова Алея 13

Tel.: +380967875595 / Тел.: +380967875595

E-mail: sona.krotik@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 23.07.2024 / Стаття надійшла 23.07.2024 року

Accepted 20.11.2024 / Стаття прийнята до друку 20.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-161-169

UDC 616.61:591.3:546.48:612.6

Shatorna V. F., Zaparia O. O., Stryzhak O. V.

MODERN PERSPECTIVE ON THE PREVALENCE AND DEVELOPMENT OF DISEASES UNDER THE INFLUENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS (A LITERATURE REVIEW)

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

verashatornaya67@gmail.com

Chlamydial infections constitute a group of infectious diseases of anthroponozoonotic and zoonotic origin, which are responsible for a wide range of diverse pathologies in more than half a billion people worldwide. According to the World Health Organization (WHO), urogenital chlamydia is the second most prevalent sexually transmitted disease (STD) after trichomoniasis. It is estimated that over 90 million new cases of Chlamydia trachomatis infection occur annually worldwide, resulting in economic losses amounting to billions of dollars. Ukraine is no exception to this trend, with thousands of new cases of diseases caused by this type of chlamydia registered annually in hospitals and laboratories. However, many cases remain undiagnosed due to incomplete diagnostics, the variety of target sites affected in the human body, or the long incubation period. Chlamydia trachomatis is an obligate intracellular, gram-negative, immobile bacterium that is the causative agent of trachoma, sexually transmitted diseases, certain forms of arthritis, conjunctivitis, and pneumonia in newborns. Furthermore, infection with Chlamydia trachomatis increases the risk of HIV infection due to the weakened immunity of the patient.

The aim of this study was to search and analyse existing literature on the bacterium's life cycle, transmission routes, the impact of Chlamydia trachomatis infection on the human body, and prevention methods. A review of current medical and biological scientific publications revealed that the morphogenesis of Chlamydia trachomatis and its impact on the human body, particularly in chronic disease forms, remain insufficiently studied and require further research, including interdisciplinary approaches. Furthermore, the number of individuals infected with this microorganism is increasing, underscoring the necessity for educational initiatives among the general population, particularly in high-risk groups.

Key words: Chlamydia trachomatis, reproductive system, congenital chlamydia, pathogenesis, diagnosis, and prevention of chlamydial infection.

Connection of the publication with planned research works.

The experimental study was conducted as part of a scientific research project led by the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, and Botany at Dnipro

State Medical University. The project, titled «Biological Basis of Morphogenesis of Organs and Tissues Under the Influence of Microelements and Ultramicroelements in an Experiment,» state registration number 0118U006635.