

# Оценка эффективности различных методов лечения атрофической формы хронического эндометрита

Г.Х.Газизова, А.Г.Ящук, А.В.Масленников, Л.А.Даутова, Г.Ю.Батталова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

**Цель.** Изучить эффективность различных схем лечения пациенток с атрофической формой хронического эндометрита (ХЭ) на фоне нарушения гемодинамики в эндометрии с применением внутриматочной перфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия), или сулодексида либо сочетанием PRP-терапии и сулодексида.

**Пациенты и методы.** Обследованы 116 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом ХЭ. Выделены 3 группы: в 1-й группе ( $n = 18$ ) помимо базовой терапии применялась PRP-терапия; во 2-й группе ( $n = 68$ ) базовая терапия дополнена сулодексидом; в 3-й группе ( $n = 3$ ) PRP-терапия сочеталась с приемом сулодексида. Всем пациенткам до и после лечения выполняли ультразвуковое сканирование с доплерометрией на 7-й ( $\pm 1$ ) день после овуляции и пайпель-биопсию эндометрия с дальнейшим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (VEGF, TGF- $\beta$ , CD138).

**Результаты.** После терапии во всех группах при гистологическом исследовании были выявлены существенные изменения в морфологической картине эндометрия. Однако наилучшие результаты отмечены у пациенток 3-й группы: воспалительные инфильтраты и фиброз стромы сохранились у 23,3%, склероз стромы – у 20% пациенток, плазматические клетки остались у 10%. При оценке вариаций экспрессии TGF- $\beta$  в эпителии и строме эндометрия было установлено, что он снижался во всех группах, но его максимальное снижение отмечено в 3-й группе.

**Заключение.** Наиболее эффективным методом лечения пациенток с атрофической формой ХЭ является сочетанное применение PRP-терапии и сулодексида.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, внутриматочная гемодинамика, сулодексид, PRP-терапия

**Для цитирования:** Газизова Г.Х., Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Батталова Г.Ю. Оценка эффективности различных методов лечения атрофической формы хронического эндометрита. 2022; 21(4): 152–158. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-152-158

## Evaluation of the efficacy of different treatment modalities for chronic atrophic endometritis

G.Kh.Gazizova, A.G.Yashchuk, A.V.Maslennikov, L.A.Dautova, G.Yu.Battalova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Objective.** To study the efficacy of different treatment regimens in patients with chronic atrophic endometritis against the background of endometrial hemodynamic dysfunction using intrauterine perfusion of platelet-rich plasma (PRP therapy) or sulodexide, or a combination of PRP therapy and sulodexide.

**Patients and methods.** This study included 116 patients with morphologically confirmed diagnosis of chronic endometritis. Patients were divided into three groups: group 1 ( $n = 18$ ) received PRP therapy in addition to basic therapy; group 2 ( $n = 68$ ) received basic therapy and sulodexide; group 3 ( $n = 3$ ) received PRP therapy combined with sulodexide. All patients underwent Doppler ultrasonography on day 7 ( $\pm 1$ ) after ovulation and endometrial pipelle biopsy with further histological and immunohistochemical examination (VEGF, TGF- $\beta$ , CD138) before and after treatment.

**Results.** After treatment, histological examination revealed significant changes in the morphological pattern of the endometrium in all patient groups. However, the best results were observed in group 3: inflammatory infiltrates and stromal fibrosis persisted in 23.3% of patients, stromal sclerosis – in 20% of patients, plasma cells – in 10% of patients. Assessment of changes in TGF- $\beta$  expression in the endometrial epithelium and stroma revealed its decrease in all groups, but the maximum decrease was noted in group 3.

**Conclusion.** The most effective treatment method for chronic atrophic endometritis is the combined use of PRP therapy and sulodexide.

**Key words:** chronic endometritis, intrauterine hemodynamics, sulodexide, PRP therapy

**For citation:** Gazizova G.Kh., Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Dautova L.A., Battalova G.Yu. Evaluation of the efficacy of different treatment modalities for chronic atrophic endometritis. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022; 21(4): 152–158. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-152-158

### Для корреспонденции:

Газизова Гульназ Ханифовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3  
Телефон: (347) 264-9650; (987) 587-6172  
E-mail: karamelka5@inbox.ru

Статья поступила 01.03.2022 г., принята к печати 28.09.2022 г.

### For correspondence:

Gulnaz Kh. Gazizova, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa, 50008, Russian Federation  
Phone: (347) 264-9650  
E-mail: karamelka5@inbox.ru

The article was received 01.03.2022, accepted for publication 28.09.2022

**И**зучение проблем, связанных с хроническим эндометритом (ХЭ), все больше волнует ученых в последнее десятилетие. ХЭ является одной из ключевых причин привычной потери беременности (9,3–67,6%) [1, 2], вклад этого фактора в генез рецидивирующих неудач вспомогательных репродуктивных технологий достигает 14–67,5% [2–4]. Столь разные статистические данные связаны с трудностями в диагностике и скрытой клинической картиной заболевания. Стандартом диагностики ХЭ является гистологическое исследование биоптата эндометрия с выявлением плазматических клеток. Для повышения точности диагностики ХЭ применяют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с выявлением CD138 плазматических клеток, так как при стандартном гистологическом исследовании возможны ложноположительные результаты из-за схожести плазматических клеток с фибробластами [5, 6]. Считается, что атрофическая форма ХЭ с морфологической точки зрения характеризуется обнаружением атрофии желез эндометрия, фиброзом стромы, лимфоидной инфильтрацией [7] и является конечным исходом эндометрита. Гистологическим маркером тяжести ХЭ является трансформирующий фактор бета-1 (TGF- $\beta$ 1). Сигнальный путь TGF- $\beta$ 1/Smad (similar to mothers against decapentaplegic) считается классическим сигнальным путем для фиброза и характеризует степень фиброза ткани [8, 9]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ХЭ проявляется уменьшением переднезаднего размера маточного эха (М-эхо) <8 мм в период расцвета желтого тела с нарушением внутриматочного кровотока по данным доплерометрии [10–13].

Фактором, лимитирующим успешную реализацию репродуктивной функции, на протяжении длительного времени считалась толщина эндометрия, которая уменьшается при ХЭ, но в последние несколько лет доказано, что с успешной имплантацией и благополучным исходом последующей беременности ассоциированы также нормальные показатели васкуляризации эндометрия [14]. Морфологическим субстратом нарушения васкуляризации является склероз сосудов эндометрия в сочетании с нарушением экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), максимум которого должен регистрироваться в средней секреторной фазе менструального цикла [15]. Увеличение экспрессии VEGF и его рецепторов на мелких капиллярах в пролиферативную фазу влияет на быстрый рост капилляров, но высокая активность этого фактора в следующей фазе уже создает условия для проницаемости сосудов, что необходимо для успешной инвазии трофобласта [16]. Для «тонкого» эндометрия, являющегося конечным звеном в цепи патологических реакций при воспалении эндометрия, кроме нарушения роста железистого эпителия, характерно именно уменьшение экспрессии VEGF, что определяет нарушение ангиогенеза и при инструментальном исследовании проявляется высокорезистентным кровотоком в эндометриальных артериях [17]. Низкий уровень VEGF приводит к скудному ангиогенезу, ухудшению кровоснабжения эндометрия, между тем этот фактор способствует процессу имплантации эмбриона, усиливая развитие эмбриона, улучшает рецептивность эндометрия и облегчает взаимодействие между развивающимся эмбрионом и эндометрием. Существует корреляция между изменением экспрессии VEGF и репродуктивными неудача-

ми, включая рецидивирующую неудачу имплантации и привычное невынашивание беременности [18].

Лечению атрофической формы ХЭ должно включать компоненты, направленные на коррекцию описанных механизмов, а маркером успешности таких вмешательств будет являться улучшение морфологической картины эндометрия с увеличением содержания VEGF и снижением содержания TGF- $\beta$ . В настоящее время в литературе появились статьи, описывающие положительное влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), на регенерацию эндометрия [19]. Данная процедура не только влияет на толщину эндометрия, но и улучшает его гемодинамическое состояние [20] и уменьшает выраженность фиброза [21–23]. Для восстановления гемодинамики в сосудах эндометрия может быть использован гепариноид сулодексид, который улучшает внутриматочную гемодинамику [12], а за счет вазопротективного действия улучшает регенерацию ткани; высказывалось предположение, что он способствует снижению выраженности фиброза [24]. Описываемые эффекты были установлены для экстрагенитальных органов, нами была выдвинута гипотеза, что совместное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида приведет к лучшим эффектам при терапии атрофической формы ХЭ, что проявится увеличением толщины эндометрия, снижением выраженности фиброза в нем и улучшением эндометриального кровотока.

**Цель** – изучить эффективность различных схем лечения пациенток с атрофической формой ХЭ на фоне нарушения гемодинамики в эндометрии с применением внутриматочной перфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия), или сулодексида либо сочетанием PRP-терапии и сулодексида.

## Пациенты и методы

В исследовании участвовали 116 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом ХЭ. Все пациентки обратились для планирования беременности. Необходимо отметить, что у всех женщин в анамнезе был один или несколько эпизодов прерывания беременности в I триместре, по поводу которого они получали соответствующую терапию. Всем пациенткам было проведено обследование согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»».

**Критерии включения** в исследование:

- возраст от 18 до 45 лет.
- толщина М-эха в периоде окна имплантации <8 мм с нарушением кровотока в спиральных артериях (по данным УЗИ);
- наличие ХЭ по результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования;
- сохраненная овуляторная функция яичников;
- согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, которые могут повлиять на проведение исследования;
- наличие высокого риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений;

Таблица 1. Результаты ультразвуковой доплерометрии в группах пациенток  
Table 1. Results of Doppler ultrasonography in patient groups

Артерии / Arteries	1-я группа / Group 1 (n = 18)		2-я группа / Group 2 (n = 68)		3-я группа / Group 3 (n = 30)	
	IR до лечения / IR before treatment	IR после лечения / IR after treatment	IR до лечения / IR before treatment	IR после лечения / IR after treatment	IR до лечения / IR before treatment	IR после лечения / IR after treatment
Правая маточная / Right uterine artery	0,83 (0,74; 0,96)	0,79 (0,73; 0,87)	0,86 (0,76;0,98)	0,82 (0,75;0,90)	0,80 (0,65; 0,87)	0,78 (0,75; 0,87)
Левая маточная / Left uterine artery	0,80 (0,68; 0,90)	0,74 (0,61; 0,84)	0,80 (0,70;0,91)	0,80 (0,69;0,89)	0,80 (0,74; 0,89)	0,78 (0,65; 0,82)
Аркуатные / Arcuate arteries	0,68 (0,54; 0,79)	0,64 (0,50; 0,72)	0,70 (0,60;0,80)	0,68 (0,60;0,78)	0,68 (0,56; 0,8)	0,71 (0,45; 0,80)
Радиальные / Radial arteries	0,69 (0,55; 0,95)	0,60 (0,45; 0,69)	0,65 (0,53;0,76)	0,60 (0,58;0,72)	0,65 (0,56; 0,78)	0,60 (0,54; 0,68)
Базальные / Basilar arteries	0,00 (0; 0,78)	0,51 (0,43; 0,62)	0,5 (0;0,67)	0,47 (0,30;0,59)	0,52 (0; 0,74)	0,45 (0,30; 0,56)
Спиральные / Spiral arteries	0 (0; 0)	0,5 (0,39; 0,58)	0 (0;0)	0,45 (0,35;0,53)	0 (0; 0)	0,42 (0,38; 0,45)

IR – индекс резистентности / IR – index of resistance.

- наличие противопоказаний к приему трансдермальных эстрогенов, дидрогестерона, сулодексида;
- наличие противопоказаний к введению в полость матки плазмы, богатой тромбоцитами;
- гинекологические заболевания: миома матки, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие, пороки развития матки;
- инфекционные заболевания любой локализации (до завершения их лечения);
- отказ пациентки от участия в исследовании.

Всем пациенткам до начала терапии были проведены УЗИ с доплеровским сканированием на 7-й ( $\pm 1$ ) день после овуляции и пайпель-биопсия эндометрия с дальнейшим гистологическим и ИГХ-исследованием: определяли экспрессию маркеров VEGF – для оценки ангиогенеза, TGF- $\beta$  – для оценки выраженности фиброза, количественную оценку степени экспрессии проводили полуколичественным методом по системе Hystochemical score (Hscore), так же проводили определение уровня CD138 – для верификации воспаления (ХЭ). Для описания выраженности экспрессии на ста изучаемых клетках для каждого фактора использовали следующее правило: 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное и 3 – сильное окрашивание, затем проводили подсчет по формуле  $Hscore = \sum Pi \cdot i$ , где:  $Pi$  – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью,  $i$  – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3.

Все пациентки, вне зависимости от того, в какую группу они были распределены, получили базовую терапию, включающую 17- $\beta$  эстрадиол в виде 0,1%-го геля для трансдермального применения (стартовая дозировка – 1 мг в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла (МЦ) при длительности цикла 28 дней) в сочетании с дидрогестероном 10 мг каждые 12 ч на протяжении лютеиновой фазы МЦ [25, 26].

Пациентки были разделены на три группы:

- 1-я группа – 18 пациенток, которые помимо базовой терапии получали процедуру внутриматочной перфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия);
- 2-я группа – 68 пациенток, помимо базовой терапии получавших гепариноид сулодексид по 1 капсуле 2 раза в день с 5-го дня МЦ до 7-го дня после овуляции;
- 3 группа – 30 пациенток, помимо базовой терапии получавших процедуру PRP-терапии в комплексе с приемом гепариноида сулодексид по описанной выше схеме.

Процедура орошения полости матки плазмой, обогащенной тромбоцитами, проводилась на 7–8-й день МЦ и повторно через 7 дней.

Оценка эффективности проводилась на следующий цикл с использованием УЗИ органов малого таза в период «окна имплантации» и взятием пайпель-биопсии эндометрия в пролиферативную фазу МЦ.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Протокол №10 от 11.12.2019).

*Статистический анализ* результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 10.0. В связи с тем, что были выбраны малые количества выборки, оценка различий проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни между выборками. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (*Me*), которая позволяет исключить статистические ошибки. Оценка эффективности проводили с использованием T-критерия Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия, при которых вероятность ошибки (*p*) составляла 0,05 или ниже.

### Результаты исследования и их обсуждение

Медиана возраста в 1-й группе составила 34 (26; 39) года, во 2-й группе – 28 (20; 43) лет, в 3-й группе – 34 (24; 43) года, при оценке указанного параметра, а также характеристик акушерского анамнеза статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). В нашем исследовании у всех пациенток в анамнезе имелись самопроизвольные выкидыши, медиана которых составила 2 (0; 5). Последний самопроизвольный выкидыш произошел не позднее 2019 г. во всех группах.

При первом УЗИ у всех пациенток были выявлены косвенные признаки ХЭ. Отдельно оценивали толщину М-эха в период «окна имплантации» до и после лечения. Во всех группах отмечали увеличение толщины М-эха после проведенной терапии: 1-я группа – до лечения медиана М-эха составила 3,5 (2; 7,8) мм, после лечения – 7,1 (3,1; 9,1) мм, во 2-й группе до лечения – 3,4 (2; 7) мм, после лечения – 6,8 (3,9; 7,8) мм, в 3-й группе до терапии – 3,5 (0,9; 6,4) мм, после – 7,5 (4,5; 8,0) мм. Для выявления нарушений гемодинамики проводили доплеровское сканирование сосудов матки с оценкой индекса резистентности (IR) (табл. 1).

После терапии отмечалось улучшение кровотока в спиральных артериях в 100% случаев и снижение сопротивления в маточных сосудах на всех уровнях «сосудистого дерева». Необходимо отметить, что в группе изолированного применения PRP-терапии медиана IR не достигла целевых показателей, а максимальное улучшение фиксировались

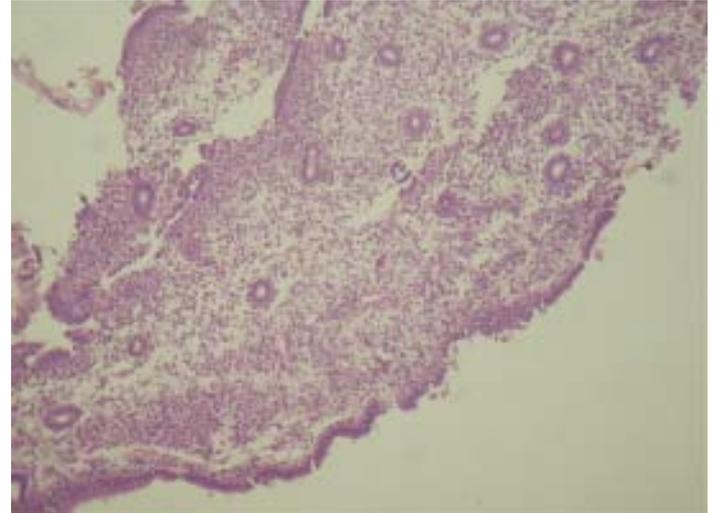
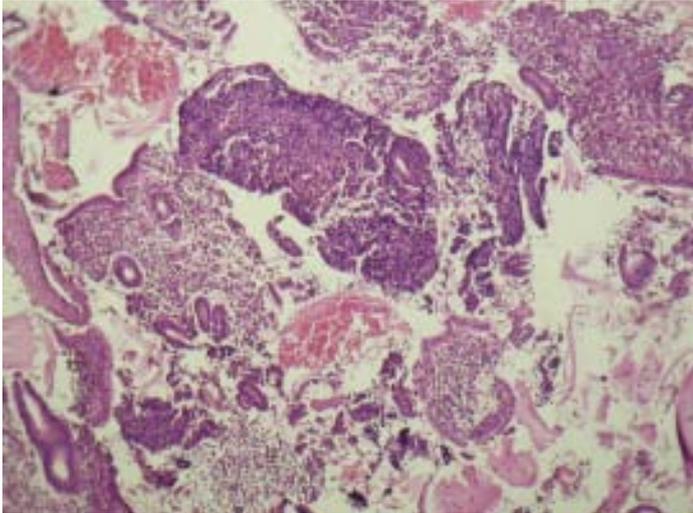


Рис. 1. Эндометрий до и после лечения в 3-й группе пациенток. Окраска: гематоксилин и эозин; ув.  $\times 100$ .  
 Fig. 1. Endometrium before and after treatment in patients in group 3. Hematoxylin and eosin staining ( $\times 100$ ).

Таблица 2. Сравнительная характеристика морфологической картины эндометрия до и после лечения в группах пациенток  
 Table 2. Comparative characteristics of the endometrial morphological pattern before and after treatment in patient groups

Показатель / Indicator	1-я группа (n = 18), абс. (%) / Group 1 (n = 18), abs (%)		2-я группа (n = 68), абс. (%) / Group 2 (n = 68), abs (%)		3-я группа (n = 30), абс. (%) / Group 3 (n = 30), abs (%)	
	до / before	после / after	до / before	после / after	до / before	после / after
Воспалительные инфильтраты / Inflammatory infiltrates	12 (66,7)	4 (22,2)	60 (88,2)	21 (30,9)	28 (86,7)	7 (23,3)
Фиброз стромы / Stromal fibrosis	18 (100)	6 (33,3)	68 (100)	48 (70,6)	27 (90)	7 (23,3)
Склероз сосудов / Vascular sclerosis	16 (88,9)	4 (22,2)	64 (94,2)	46 (67,6)	30 (100)	6 (20)
Плазматические клетки / Plasma cells	16 (88,9)	2 (11,1)	68 (100)	48 (70,6)	28 (86,7)	3 (10)

во 2-й и 3-й группах, что объясняется положительным влиянием сулодексида на кровоток в сосудах эндометрия.

Для патогенетического контроля эффективности лечения была проведена гистологическая и ИГХ-оценка эндометрия до и после лечения с определением маркеров ангиогенеза и фиброза.

Морфологические признаки ХЭ были оценены у всех пациенток до включения в исследование (рис. 1). При выявлении 3–4 признаков (воспалительные инфильтраты, наличие CD138 плазматических клеток, склероз сосудов, фиброз стромы) диагноз ХЭ считался подтвержденным. ИГХ-определение уровня CD138 проводилось с целью точной верификации ХЭ. У пациенток во всех группах были выявлены единичные CD138 плазматические клетки, что говорит об отсутствии острого воспаления в эндометрии и подтверждает диагноз ХЭ.

После проведенной терапии во всех трех группах при гистологическом исследовании были выявлены существенные изменения в морфологической картине эндометрия (табл. 2). В 1-й группе после лечения воспалительные инфильтраты сохранились у 4 (22,2%) пациенток, фиброз стромы – у 6 (33,3%), склероз сосудов матки – у 4 (22,2%), плазматические клетки остались лишь у 2 (11,1%) пациенток. Во 2-й группе после применения гепариноида воспалительные инфильтраты остались у 21 (30,9%) пациенток, фиброзирование стромы – у 48 (70,5%), склероз сосудов – у 46 (67,4%), плазматические клетки выявлены у 48 (70,5%) женщин. В 3-й группе воспалительные инфильтраты и фиброз стромы сохранились у 7 (23,3%) пациенток, склероз стромы – у 20%, плазматические клетки – у 3 (10%). Таким

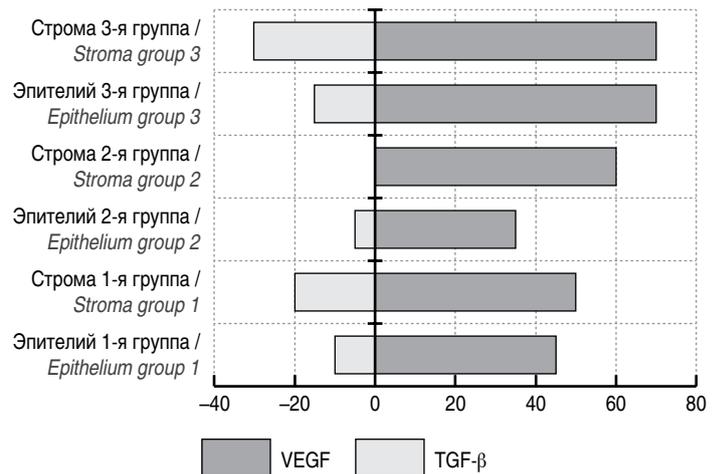


Рис. 2. Динамика изменений экспрессии медианы факторов VEGF и TGF-β в эндометрии до и после лечения (по шкале HScore).

Fig. 2. Dynamics of changes in the median expression of VEGF and TGF-β factors in the endometrium before and after treatment (HScore).

образом, лучшие показатели эффективности по данным морфологического контроля наблюдались в 3-й группе, при сочетанном воздействии PRP-терапии и сулодексида.

Статистически значимых различий при изучении экспрессии VEGF и TGF-β в эндометрии у пациенток на этапе включения в исследование выявлено не было. После проведенной терапии отмечались изменения в экспрессии изучаемых маркеров во всех группах (рис. 2).

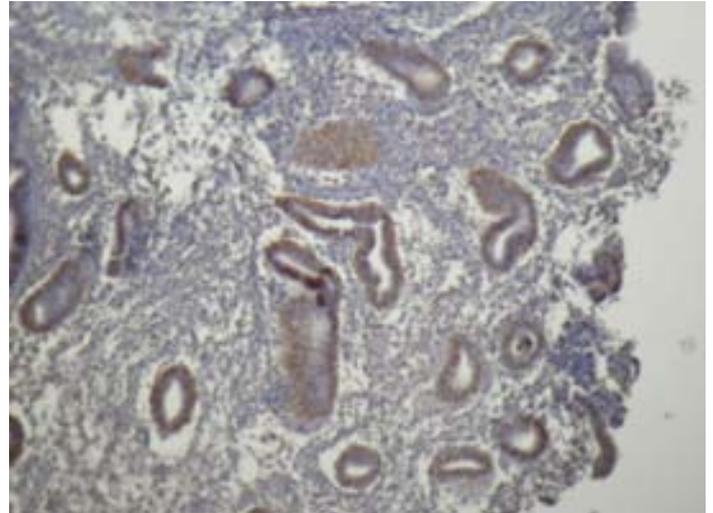
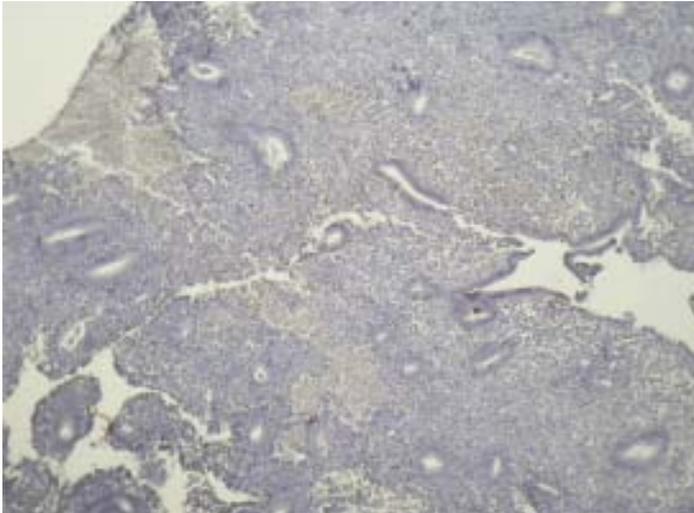


Рис. 3. Экспрессия маркера TGF-β до и после лечения в 3-й группе пациенток. ИГХ-исследование, ×400.  
Fig. 3. TGF-β marker expression before and after treatment in patients in group 3. IHC test, ×400.

При сравнении экспрессии VEGF, который ассоциирован с показателями гемодинамики, до и после лечения наилучшие результаты выявлены в 3-й группе, где медиана прироста экспрессии ростового фактора VEGF по шкале Hscore составила 70 единиц как в эпителии, так и в строме. Прирост экспрессии VEGF в 1-й и 2-й группе также отмечался, но был существенно ниже: для эндометрия в 1-й и 2-й группе – 45/35 соответственно, для стромы – 50/60 соответственно. Динамика прироста маркера ангиогенеза VEGF обнаруживалась как при применении PRP-терапии, так и при применении сулодексида, но максимальный значимый прирост отмечался при совместном применении этих двух методов лечения. Таким образом, PRP-терапии и сулодексид, улучшая показатели гемодинамики в тканях эндометрия каждый в отдельности, при совместном применении потенцировали эффекты друг друга.

При оценке изменения выраженности экспрессии маркера фиброза TGF-β в эпителии и строме эндометрия было установлено, что он снижался во всех группах, но его максимальное снижение отмечено в 3-й группе – там, где применялось орошение полости матки плазмой, богатой тромбоцитами, совместно с гепариноидом. Таким образом, сулодексид при монотерапии практически не влиял на морфологические признаки фиброза, но в сочетании с PRP-терапией потенцировал ее эффекты (рис. 3).

### Заключение

Наиболее эффективным методом лечения атрофической формы ХЭ с нарушением кровотока является сочетание PRP-терапии с гепариноидом сулодексидом, что подтверждается улучшением реологии в спиральных артериях, уменьшением экспрессии TGF-β, увеличением экспрессии VEGF и улучшением морфологической картины эндометрия.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

### Литература

1. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019 May;45(5):951-960. DOI: 10.1111/jog.13937
2. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. Fertil Steril. 2018 May; 109(5):832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
3. Кобаидзе ЕГ. Кластерный анализ клинических данных больных хроническим эндометритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(1):79-88. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-79-88
4. 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 Jan;13(4):250-256. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779
5. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. J Assist Reprod Genet. 2020 Dec;37(12):2897-2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8
6. Kannar V, Lingaiah HK, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. J Lab Physicians. 2012 Jul;4(2):69-73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584
7. Серебренникова КГ, Арутюнян НА, Алехин АИ. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018;20(6):53-59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

8. Wei Z, Han C, Li H, He W, Zhou J, Dong H, et al. Molecular Mechanism of Mesenchyme Homeobox 1 in Transforming Growth Factor  $\beta$ 1-Induced P311 Gene Transcription in Fibrosis. *Front Mol Biosci*. 2020 Apr 28;7:59. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00059
9. Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019 May; 111(5):1002-1010.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
10. Кузнецова ИВ, Землина НС, Мусина РА, Мусина КС, Бекчанова ЕС, Джибладзе ТА, и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6): 34-40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40
11. Ящук АГ, Масленников АВ, Фаткуллина ИБ, Рахматуллина ИР, Берг ЭА, Берг ПА. Применение сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;10:172-9. DOI: 10.18565/aig.2019.10.172-178
12. Масленников АВ, Ящук АГ, Газизова ГХ, Бердигулова ЭФ. Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(4):50-56. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-50-56
13. Диомидова ВН, Захарова ОВ, Сиordia АА. Прогностическое значение количественного показателя модуля упругости Юнга эндометрия при вторичном бесплодии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2): 22-26. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-22-26
14. Akgün Kavurmacı S, Şahin G, Akdoğan A, Yeniel AO, Acet F, Tavmergen E, et al. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in *in vitro* fertilisation success. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Oct 28; 1-7. DOI: 10.1080/01443615.2021.1960292
15. Abraham S, Sanjay G, Majiyd NA, Chinnaiyah A. Encapsulated VEGF121-PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Feb 1;19(1):23. DOI: 10.1186/s43141-021-00118-1
16. Wheeler KC, Jena MK, Pradhan BS, Nayak N, Das S, Hsu CD, et al. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0191040. DOI: 10.1371/journal.pone.0191040
17. Law TSM, Cheung WC, Wu F, Zhang R, Chung JPW, Wang CC, et al. Endometrial Vascularization Characterized by Optical Coherence Tomography and Immunohistochemistry in Women Undergoing *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Mar 27;55(4):81. DOI: 10.3390/medicina55040081
18. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021 Feb 10;11(2):253. DOI: 10.3390/biom11020253
19. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, Selvakarthick M, Kharat AH. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Jul-Sep;10(3):208-212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_28\_17
20. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):515-521. DOI: 10.21873/invivo.11504
21. Tsai WC, Yu TY, Chang GJ, Chang HN, Lin LP, Lin MS, et al. Use of Platelet-Rich Plasma Plus Suramin, an Antifibrotic Agent, to Improve Muscle Healing After Injuries. *Am J Sports Med*. 2021 Sep;49(11):3102-3112. DOI: 10.1177/03635465211030295
22. Galindo MP, Avila OG, Torrecillas ML, Fernandez Barbero JE, O'Valle Ravassa F, Wang HL. Composition of platelet-rich plasma gel: A Western blot analysis. *Journal Oral Science and Rehabilitation*. 2016;2(2):42-48.
23. Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb;137:103078. DOI: 10.1016/j.jri.2019.103078
24. Duan Z, Yao J, Duan N, Wang M, Wang S. Sulodexide Prevents Peritoneal Fibrosis by Downregulating the Expression of TGF- $\beta$ 1 and Its Signaling Pathway Molecules. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Aug 30;2021:2052787. DOI: 10.1155/2021/2052787
25. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Нугуманова ОР. Хронический эндометрит: возможности терапии и профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):115-122. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-115-122
26. Плужникова ТА, Михнина ЕА, Казанцев ВА, Беженарь ВФ. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лютеиновой фазы. Принципы терапии и профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63

## References

1. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 May;45(5):951-960. DOI: 10.1111/jog.13937

**CORTEXIL PRP** клеточная регенеративная технология

**Cortexil PRP — PRP без компромиссов!**

☎ 8 (800) 201-30-62    ✉ INFO@CORTEXIL.RU    🌐 CORTEXIL.RU

2. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018 May; 109(5):832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
3. Kobaidze EG. Cluster analysis of clinical data on patients with chronic endometritis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):79-88. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-79-88 (In Russian).
4. 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 Jan;13(4):250-256. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779
5. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Dec;37(12):2897-2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8
6. Kannar V, Lingaiah HK, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians*. 2012 Jul;4(2):69-73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584
7. Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53-59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070 (In Russian).
8. Wei Z, Han C, Li H, He W, Zhou J, Dong H, et al. Molecular Mechanism of Mesenchyme Homeobox 1 in Transforming Growth Factor  $\beta$ 1-Induced P311 Gene Transcription in Fibrosis. *Front Mol Biosci*. 2020 Apr 28;7:59. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00059
9. Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019 May;111(5):1002-1010.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
10. Kuznetsova IV, Zemlina NS, Musina RA, Musina KS, Bekchanova ES, Dzhibladze TA, et al. The use of autologous mesenchymal stem cells for endometrial repair in patients with lower fertility. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(6):34-40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40 (In Russian).
11. Yashchuk AG, Maslennikov AV, Fatkullina IB, Rakhmatullina IR, Berg EA, Berg PA. Use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2019;10:172-9. DOI: 10.18565/aig.2019.10.172-178 (In Russian).
12. Maslennikov AV, Yashchuk AG, Gazizova GKh, Berdigulova EF. Effectiveness of using heparinoids in patients with endometrial dysfunction and concomitant undifferentiated connective tissue disease. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(4):50-56. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-50-56 (In Russian).
13. Diomidova VN, Zakharova OV, Siordiya AA. Prognostic significance of the quantitative measurement of Young's modulus of the endometrium in secondary infertility. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(2):22-26. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-22-26 (In Russian).
14. Akgün Kavurmacı S, Şahin G, Akdoğan A, Yeniel AÖ, Acet F, Tavmergen E, et al. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in *in vitro* fertilisation success. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Oct 28; 1-7. DOI: 10.1080/01443615.2021.1960292
15. Abraham S, Sanjay G, Majiyd NA, Chinnaiha A. Encapsulated VEGF121-PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Feb 1;19(1):23. DOI: 10.1186/s43141-021-00118-1
16. Wheeler KC, Jena MK, Pradhan BS, Nayak N, Das S, Hsu CD, et al. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0191040. DOI: 10.1371/journal.pone.0191040
17. Law TSM, Cheung WC, Wu F, Zhang R, Chung JPW, Wang CC, et al. Endometrial Vascularization Characterized by Optical Coherence Tomography and Immunohistochemistry in Women Undergoing *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Mar 27;55(4):81. DOI: 10.3390/medicina55040081
18. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021 Feb 10;11(2):253. DOI: 10.3390/biom11020253
19. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, Selvakarthick M, Kharat AH. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Jul-Sep;10(3):208-212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_28\_17
20. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):515-521. DOI: 10.21873/invivo.11504
21. Tsai WC, Yu TY, Chang GJ, Chang HN, Lin LP, Lin MS, et al. Use of Platelet-Rich Plasma Plus Suramin, an Antifibrotic Agent, to Improve Muscle Healing After Injuries. *Am J Sports Med*. 2021 Sep;49(11):3102-3112. DOI: 10.1177/03635465211030295
22. Galindo MP, Avila OG, Torrecillas ML, Fernandez Barbero JE, O'Valle Ravassa F, Wang HL. Composition of platelet-rich plasma gel: A Western blot analysis. *Journal Oral Science and Rehabilitation*. 2016;2(2):42-48.
23. Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb;137:103078. DOI: 10.1016/j.jri.2019.103078
24. Duan Z, Yao J, Duan N, Wang M, Wang S. Sulodexide Prevents Peritoneal Fibrosis by Downregulating the Expression of TGF- $\beta$ 1 and Its Signaling Pathway Molecules. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Aug 30;2021:2052787. DOI: 10.1155/2021/2052787
25. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR. Chronic endometritis: prevention and treatment options. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(4):115-122. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-115-122 (In Russian).
26. Pluzhnikova TA, Mikhniina EA, Kazantsev VA, Bezhenar VF. Miscarriage in patients with chronic endometritis and luteal phase deficiency. Principles of treatment and prevention. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63 (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Ящук Альфия Галимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Маслеников Антон Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, доцент кафедры анатомии человека, Башкирский государственный медицинский университет

Даутова Лилиана Анасовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Батталова Гюзель Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

#### Information about co-authors:

Alfiya G. Yashchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University

Anton V. Maslennikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education; Associate Professor, Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University

Liliana A. Dautova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University

Gyuzel Yu. Battalova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University