

УДК 618.14-002-07

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.3.3>

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ БЕЗ АТИПІЇ

Денисенко Анастасія Петрівна,

доктор філософії,
асистент кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету
ORCID: 0000-0001-9223-782X

Стуловська Таміла Сергіївна,

студентка шостого курсу
Сумського державного університету
ORCID: 0009-0007-9339-0667

Москаленко Роман Андрійович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету
ORCID: 0000-0002-2342-0337

Хронічний ендометрит – це стійке запалення слизової оболонки тіла матки низької інтенсивності, що характеризується інфільтрацією стромы ендометрія плазматичними клітинами. Довгий час хронічний ендометрит мало досліджувався і рідко розглядався в клінічній практиці, оскільки він або протікає безсимптомно, або проявляється без специфічних симптомів. Сьогодні, незважаючи на те що вченими встановлено однозначно несприятливий вплив хронічного ендометриу на фертильність, обізнаність про це захворювання серед жіночого населення та навіть серед медичних працівників в Україні залишається на доволі низькому рівні. Метою нашого дослідження було визначення особливостей імуногістохімічної діагностики хронічного ендометриу у жінок із гіперплазією ендометрія без атипії. На основі результатів гістологічного дослідження було сформовано дві досліджувані групи: I – ендометрій фази проліферації (100 зразків) та II – ендометрій з явищем гіперплазії без атипії (250 зразків). Для верифікації хронічного ендометриу ми застосовували «золотий стандарт» діагностики – імуногістохімічне дослідження зі специфічними антитілами анти-CD-138 (клон EP-201, Rabbit, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain) та анти-CD-56 (клон 123C3, Mouse, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain). Пацієнтки обох груп майже не розрізнялися за показником середнього віку (I – 31,99±0,59 року та II – 33,63±0,37). Загальна частота виявлення хронічного ендометриу статистично не відрізняється в обох групах (56% та 58%), як і частота виявлення позитивної реакції обох маркерів одночасно (30% та 27,2%). Проте в групі з гіперплазією ендометрія вдвічі частіше фіксувалось ізольоване підвищення CD-138 (16% та 8%), що можна пояснити більш частим та раннім направленням на імуногістохімічне дослідження за наявності клінічних ознак гіперплазії. Загалом наявність чи відсутність гіперплазії ендометрія без атипії не впливає на частоту виявлення хронічного ендометриу.

Ключові слова: хронічний ендометрит, імуногістохімія, гіперплазія ендометрія, запалення, гінекологія, гістологія.

Anastasiia Denysenko, Tamila Stulovska, Roman Moskalenko. Features of immunohistochemical diagnostics of chronic endometritis in women with endometrial hyperplasia without atypia

Chronic endometritis is a persistent inflammation of the mucous membrane of the uterus of low intensity, characterised by infiltration of the endometrial stroma with plasma cells. For a long time, chronic endometritis has been little studied and rarely considered in clinical practice, since it either proceeds asymptotically or manifests itself without specific symptoms. Today, despite the fact that scientists have established the unequivocally adverse effect of chronic endometritis on fertility, awareness of this disease among the female population and even among medical professionals in Ukraine remains at a rather low level. The aim of our study was to determine the features of immunohistochemical diagnosis of chronic endometritis in women with endometrial hyperplasia without atypia. Based on the results of the histological study, two study groups were formed: I – endometrium of the proliferation phase (100 samples) and II – endometrium with the phenomenon of hyperplasia without atypia (250 samples). For the verification of chronic endometritis, we used the «gold standard» of diagnosis – immunohistochemical staining with specific antibodies anti-CD-138 (clone EP-201, Rabbit, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain) and anti-CD-56 (clone 123C3, Mouse, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain). Patients in both groups did not differ significantly in terms of average age (I – 31.99±0.59 years and II – 33.63±0.37).

The overall frequency of detection of chronic endometritis is not statistically different in both groups (56% and 58%), as is the frequency of detection of a positive reaction of both markers simultaneously (30% and 27.2%). However, in the group with endometrial hyperplasia, an isolated increase in CD-138 was twice as often recorded (16% and 8%), which can be explained by more frequent and earlier referral for immunohistochemical staining in the presence of clinical signs of hyperplasia. In general, the presence or absence of endometrial hyperplasia without atypia does not affect the incidence of chronic endometritis.

Key words: *chronic endometritis, immunohistochemistry, endometrial hyperplasia, inflammation, gynecology, histology.*

Вступ. Хронічний ендометрит (ХЕ) – це стійке запалення слизової оболонки тіла матки, що характеризується інфільтрацією строми ендометрія плазматичними клітинами. Оскільки ХЕ зазвичай протікає з мінімальними симптомами або зовсім без них, він дуже довго залишався поза увагою практичних лікарів та науковців [1].

Деякі дослідники вказують на більш високу частоту ХЕ у жінок із безпліддям, невдачею імплантації та повторними втратами вагітності. Причому рівень живонароджуваності у жінок із нелікованим хронічним ендометритом та повторними втратами вагітності в анамнезі вкрай низький [2]. Окрім того, дані інших дослідників свідчать, що показники вагітності значно покращуються після антибіотикотерапії та зникнення переважаючого запального стану [3].

Уважається, що імуногістохімічна ідентифікація присутності хоча б однієї плазматичної клітини (CD138, також відомих як синдекан-1) у зразках ендометрія є об'єктивною ознакою хронічного ендометриту бактеріальної етіології. Присутність більше 20 НК-клітин (CD-56) у фазі проліферації може вказувати на хронічний ендометрит аутоімунної етіології [4].

Клінічно хронічний ендометрит можна запідозрити у жінок із первинним чи вторинним безпліддям неясної етіології. Окрім того, він часто поєднується з гіперплазією та поліпами ендометрія [5].

Сьогодні, незважаючи на те що вченими встановлено однозначно несприятливий вплив хронічного ендометриту на фертильність, обізнаність про це захворювання серед жіночого населення та навіть серед медичних працівників в Україні залишається на доволі низькому рівні.

Мета та завдання. *Метою дослідження є визначення особливостей імуногістохімічної діагностики хронічного ендометриту у жінок із гіперплазією ендометрія без атипії.*

Завдання дослідження:

1. Огляд літературних джерел на тему діагностики хронічного ендометриту.

2. Аналіз впливу наявності гіперплазії без атипії на частоту виявлення хронічного ендометриту.

Методи дослідження.

Дизайн дослідження

У нашому дослідженні було використано біопсійний матеріал тканини ендометрія 562 жінок, який було направлено на гістологічне та імуногістохімічне дослідження у «Центр патоморфологічних досліджень» кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету протягом 2021–2024 рр. На основі результатів забарвлення гематоксиліном-еозином (гістологічного дослідження) було сформовано дві досліджувані групи: I – ендометрій фази проліферації (100 зразків) та II – ендометрій з явищем гіперплазії без атипії (250 зразків). Критерієм виключення стали зразки з наявністю поліпів ендометрія та зразки, направлені для контролю після лікування. Дослідження виконано згідно з Хельсинською декларацією (перегляд 2008 р.) та Універсальною декларацією біоетики та прав людини (2006 р.).

Імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія

Із парафінових блоків тканини ендометрія за допомогою ротаційного мікротому виготовлялися серійні зрізи, що поміщалися на скельця з адгезивним покриттям та підлягали висушуванню в термостаті (37°C) протягом 18 годин. Після депарафінізації за допомогою двох розчинів ксилолу (5 хвилин кожний) та дегідратації у батареї спиртів (5 хвилин двічі у 96% етиловому спирті, 10 хвилин у 70% етиловому спирті, 10 хвилин у дистильованій воді) зразки переміщали у цитратний буфер та ставили на водяну баню на 30 хвилин при 97°C для демаскування антигенів. Для візуалізації використовували систему детекції (Master Polymer Plus Detection System, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain), що включає у себе блокатор ендогенної пероксидазної активності, блокатор неспецифічного фонового фарбування та посилювач реакції. Як хромоген використовували діамінобензидин. Для діагностики хронічного ендометриту використовувалися специфічні антитіла до антигенів CD-138 (клон EP-201, Rabbit, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain) та CD-56 (клон 123C3, Mouse, Vitro, Master Diagnostica, Sevilla, Spain).

Результат реакції вважався позитивним, якщо було виявлено хоча б одну імуногістохімічно позитивну плазматичну клітину в 10 полях зору на великому збільшенні мікроскопу за забарвлення CD-138 та/або більше 20 імуногістохімічно позитивних клітин на великому збільшенні мікроскопу за забарвлення CD-56 (у нормі до 20 клітин включно в фазі проліферації) [4].

Результати дослідження

Загальний середній вік жінок із підозрою на хронічний ендометрит становив $33,16 \pm 0,31$ року, середній вік жінок I групи (ендометрій фази проліферації – 100 зразків) становив $31,99 \pm 0,59$ року, а II групи (гіперплазія ендометрія без атиpii – 250 зразків) – $33,63 \pm 0,37$ року. Наймолодшим пацієнткам в обох групах було 20 років, найстаршій пацієнтці I групи – 49 років, а II групи – 51 рік. Загальний віковий розподіл пацієнток із підозрою на хронічний ендометрит представлено на рис. 1.

За результатами імуногістохімічного дослідження в першій групі серед 100 пацієнток хронічний ендометрит було підтверджено 56 жінкам (56%) та 44 жінкам (44%) виключено. Причому лише CD-56 був підвищений у 18 жінок (18%), лише CD-138 був підвищений у 8 жінок (8%), у інших 30 жінок (30%) були одночасно підвищені обидва маркери.

Розглянемо детальніше кожен з можливих комбінацій результатів імуногістохімічного дослідження зразків першої групи (рис. 2–5).

Комбінація 1. Ендометрій проліферативного типу з ознаками хронічного ендометриту (імуно-

гістохімічно підтверджено підвищенням CD-138 та CD-56) (рис. 2).

Пацієнтка 37-ми років із клінічним діагнозом «субмукозна міома матки» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «лейоміома тіла матки (ICD-o code 8890/0). Фрагменти ендометрію ранньої стадії фази проліферації». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася позитивна мембранна реакція в 4 плазматичних клітин (CD-138) строми ендометрія на 10 полів зору на великому збільшенні (рис. 2в) та позитивна реакція у 28–32 клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрія (рис. 2d), що відповідає критеріям хронічного ендометриту.

Комбінація 2. Ендометрій проліферативного типу з ознаками хронічного ендометриту (імуногістохімічно підтверджено підвищенням CD-138) (рис. 3).

Пацієнтка 35-ти років із клінічним діагнозом «непліддя? Лейоміома матки» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «фрагменти ендометрія ранньої стадії фази проліферації». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася позитивна мембранна реакція в 12 плазматичних клітин (CD-138) строми ендометрія на 10 полів зору на великому збільшенні, що відповідає хронічному

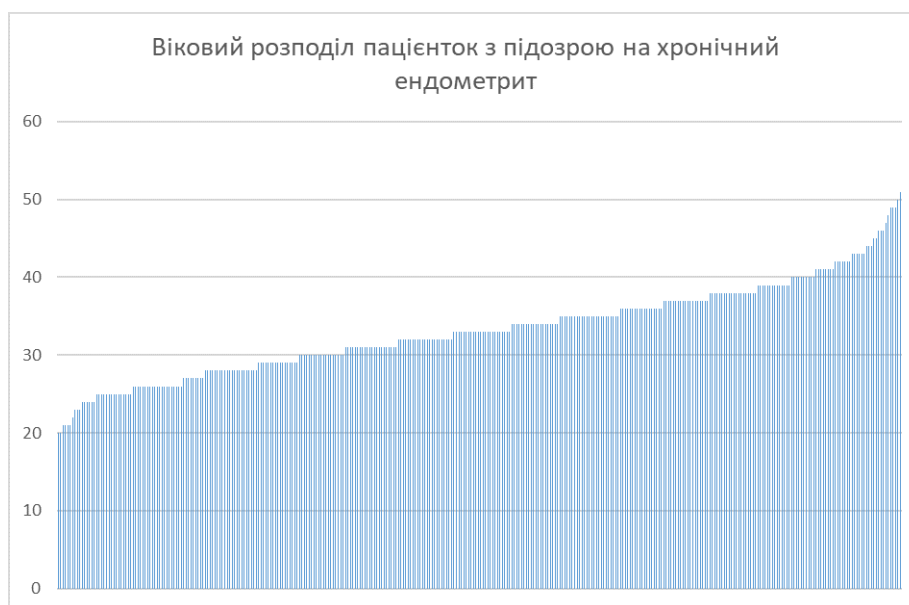


Рис. 1. Загальний віковий розподіл пацієнток із підозрою на хронічний ендометрит

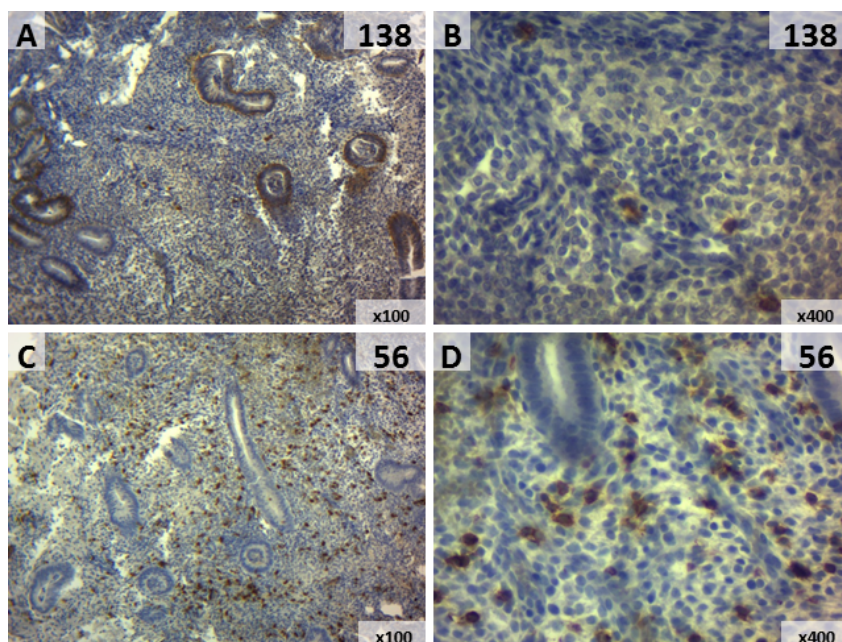


Рис. 2. Ендометрій ранньої стадії фази проліферації з ознаками хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

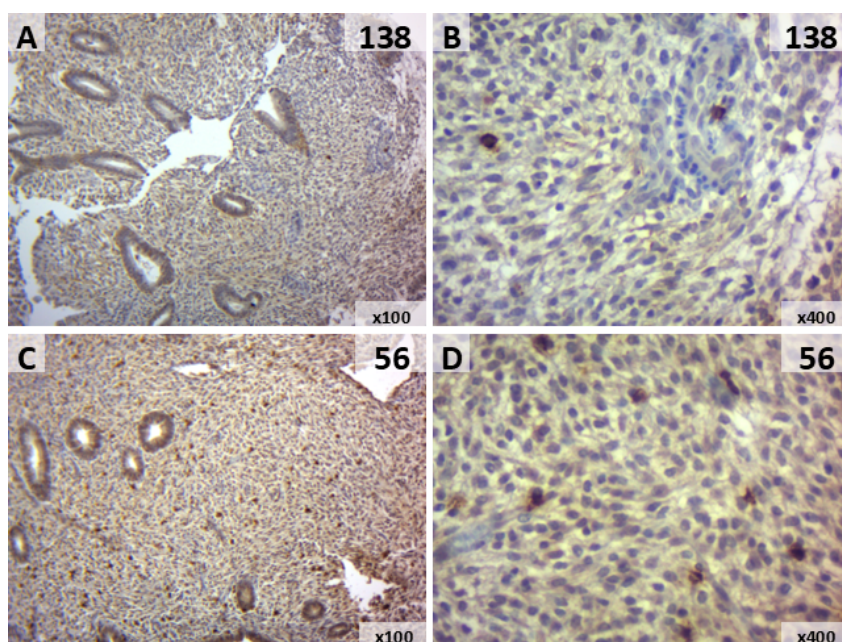


Рис. 3. Ендометрій ранньої стадії фази проліферації з ознаками бактеріального хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

ендометриту бактеріальної етіології (рис. 3в), та позитивна реакція у 12–15 клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрія, що відповідає нормі фази проліферації (рис. 3d).

Комбінація 3. Ендометрій проліферативного типу з ознаками хронічного ендометриту (імуно-

гістохімічно підтверджено підвищенням CD-56) (рис. 4).

Пацієнтка 30-ти років із клінічним діагнозом «непліддя. Матковий фактор. Аномалія розвитку матки» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було

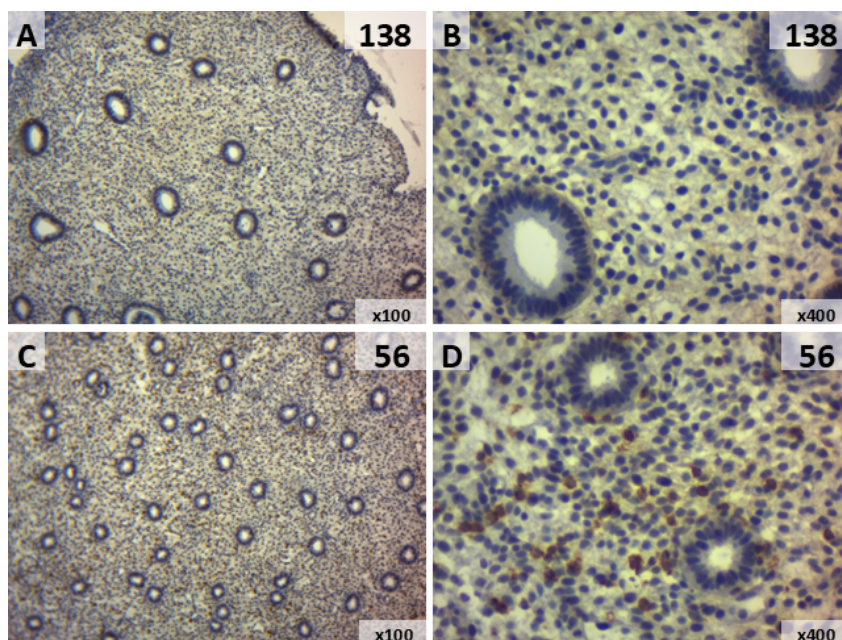


Рис. 4. Ендометрій проліферативного типу з ознаками аутоімунного хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

встановлено діагноз «ендометрій проліферативного типу». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася негативна реакція у клітинах строми ендометрію (CD-138), що відповідає нормі (рис. 4в), та позитивна реакція у 35–40 клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрія, що відповідає аутоімунному хронічному ендометриту (рис. 4d).

Комбінація 4. Ендометрій проліферативного типу без ознак хронічного ендометриту (рис. 5).

Пацієнтка 36-ти років із клінічним діагнозом «непліддя II. Мінімальні ознаки ендометріозу» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «фрагменти ендометрія ранньої стадії фази проліферації». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася негативна реакція у клітинах строми ендометрія (CD-138), що відповідає нормі (рис. 5в), та позитивна реакція у 10–12 клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрія, що відповідає нормі у фазі проліферації (рис. 5d).

У другій групі (250 пацієток) хронічний ендометрит було підтверджено 145 жінкам (58%) та 105 жінкам (42%) виключено. Причому лише CD-56 був підвищений у 37 жінок (14,8%), лише CD-138 був підвищений у 40 жінок (16%), у інших 68 жінок (27,2%) були одночасно підвищені оби-

два маркери.

Розглянемо детальніше кожен з можливих комбінацій результатів імуногістохімічного дослідження зразків другої групи (рис. 6–9).

Комбінація 1. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками хронічного ендометриту (імуногістохімічно підтверджено підвищенням CD-138 та CD-56) (рис. 6).

Пацієнтка 32-х років із клінічним діагнозом «вогнищева гіперплазія ендометрія. Безпліддя I» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «гіперплазія ендометрія без атипії». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася позитивна мембранна реакція у 2-х плазматичних клітинах (CD-138) строми ендометрія на 10 полів зору на великому збільшенні (рис. 6в) та позитивна реакція у 60-ти клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрію (рис. 6d), що відповідає критеріям хронічного ендометриту.

Комбінація 2. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками хронічного ендометриту (імуногістохімічно підтверджено підвищенням CD-138) (рис. 7).

Пацієнтка 29-ти років із клінічним діагнозом «первинне безпліддя» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного

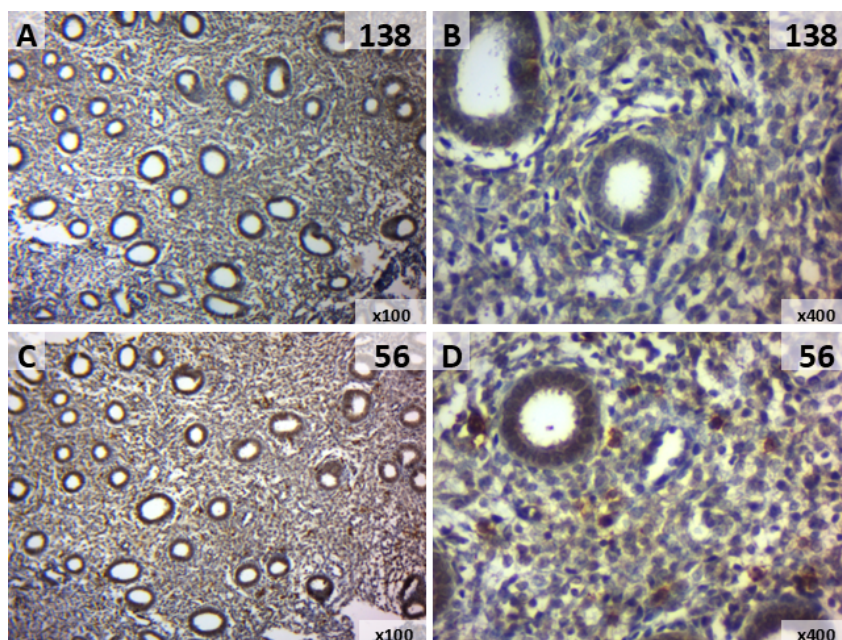


Рис. 5. Ендометрій ранньої стадії фази проліферації без ознак хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

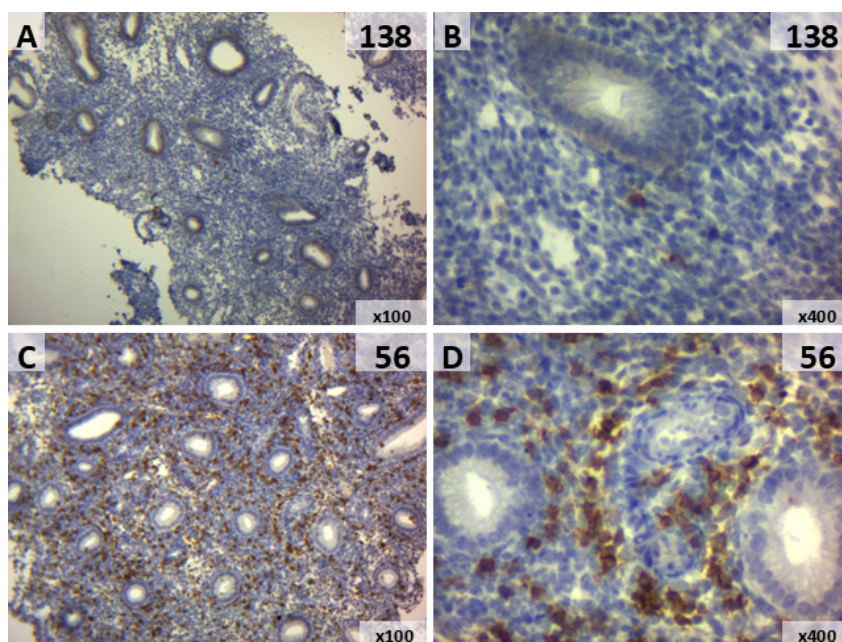


Рис. 6. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

дослідження було встановлено діагноз «гіперплазія ендометрія без атипії». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася позитивна мембранна реакція в 3-х плазматичних клітинах (CD-138) стромі ендометрія на 10 полів зору на великому збільшенні, що відповідає бактеріальному хронічному ендометриту (рис. 7в),

та позитивна реакція у 18-ти клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні стромі ендометрія (рис. 7d), що відповідає нормі.

Комбінація 3. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками хронічного ендометриту (імуногістохімічно підтверджено підвищенням CD-56) (рис. 8).

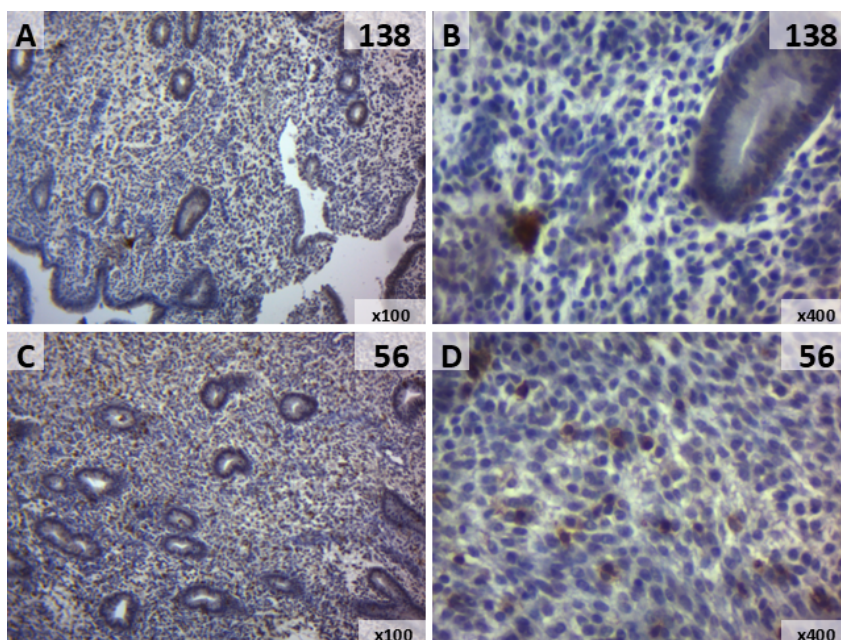


Рис. 7. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками бактеріального хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

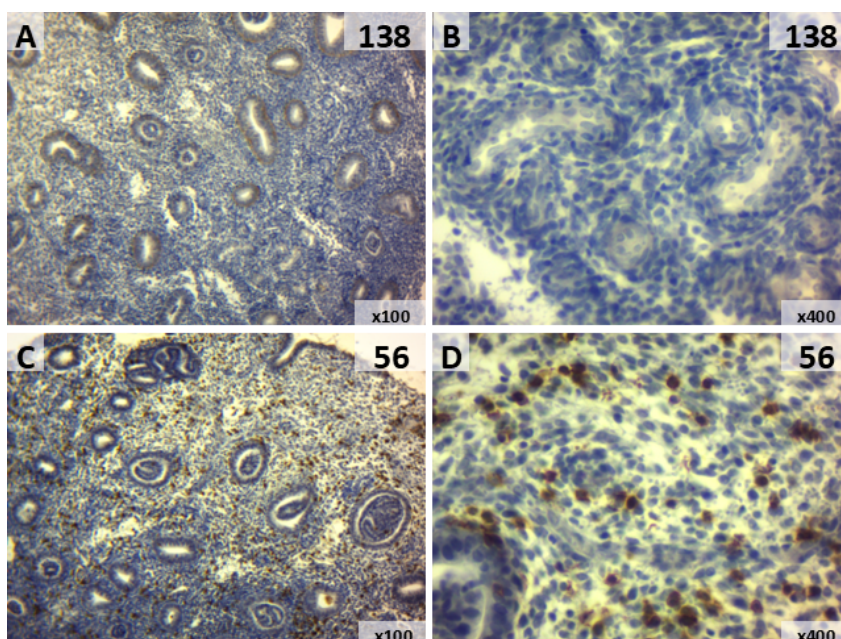


Рис. 8. Гіперплазія ендометрія без атипії з ознаками аутоімунного хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

Пацієнтка 30-ти років із клінічним діагнозом «непліддя I. Хронічний ендометрит?» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «гіперплазія ендометрія без атипії». За результатами імуногістохімічного

дослідження спостерігалася негативна реакція в клітинах (CD-138) строми ендометрія, що відповідає нормі (рис. 8в) та позитивна реакція у 35-ти клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні строми ендометрія (рис. 8d), що відповідає аутоімунному хронічному ендометриту.

Комбінація 4. Гіперплазія ендометрія без атипії без ознак хронічного ендометриту (рис. 9).

Пацієнтка 37-ми років із клінічним діагнозом «невиношування вагітності. С-м Ашермана. Безпліддя II» була направлена на гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія. За результатами гістологічного дослідження було встановлено діагноз «гіперплазія ендометрія без атипії». За результатами імуногістохімічного дослідження спостерігалася негативна реакція в клітинах (CD-138) стромы ендометрія (рис. 9в) та позитивна реакція у 10-12 клітинах (CD-56) на поле зору на великому збільшенні стромы ендометрія (рис. 9д), що відповідає відсутності хронічного ендометриту.

Обговорення результатів

Хронічний ендометрит – це запалення ендометрія, зазвичай унаслідок мікробної колонізації, не пов'язаної з вагітністю, яке триває ≥ 30 днів [6]. Мікроорганізми, які часто виявляються в ендометрії при ХЕ, – це поширені бактерії (види стрептококів, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* і види стафілококів), види мікоплазми/уреаплазми (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum*), види протея, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium* та дріжджі (види *Saccharomyces cerevisiae* та *Candida*) [7].

ХЕ пов'язаний із декількома чинниками ризику, включаючи використання внутрішньоматкових контрацептивних засобів, багатоплідну вагітність в анамнезі, попередні аборти та аномальну маткову кровотечу [8].

ХЕ – це патологія, яку часто ігнорують як багато жінок, так і гінекологів, оскільки вона, як правило, протікає безсимптомно та важко діагностується. Клінічно ХЕ не має специфічних ознак, зазвичай супроводжується лише легкими симптомами, такими як нечіткий дискомфорт у тазу та незвичні виділення (лейкорей) чи аномальна маткова кровотеча [9].

Із прогресом у патоморфології ідентифікація плазматичних клітин (CD138, також відомих як синдекан-1) у тканині ендометрія методом імуногістохімічного (ІГХ) дослідження поступово стала вважатися золотим стандартом діагностики ХЕ [10].

Синдекан-1 є протеогліканом клітинної поверхні, який експресується на плазматичних клітинах і кератиноцитах, але не експресується мононуклеарними клітинами, лімфоцитами або стромальними клітинами ендометрія [11]. Його функція полягає в опосередкуванні клітинної міграції та проліферації, а також у міжклітинній адгезії та адгезії між клітинами та позаклітинним матриксом [12].

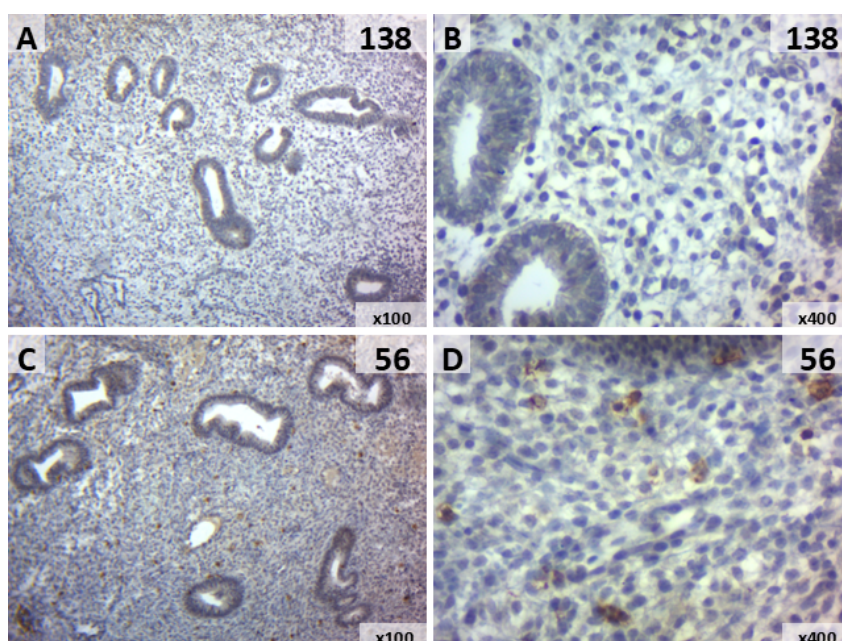


Рис. 9. Гіперплазія ендометрія без атипії без ознак хронічного ендометриту. А, В – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-138. С, D – імуногістохімічне забарвлення антитілами проти CD-56. Збільшення кожного мікропрепарату наведено в правому нижньому кутку

Ендометрій має особливу популяцію НК-клітин (CD-56), призначених для виконання потреб вагітності. Вони сприяють процесу децидуалізації, а також вибірково націлюються та очищають старіючі децидуальні клітини в рамках циклу регенерації ендометрія. Як низька, так і висока кількість НК-клітин можуть бути шкідливими для взаємодії матері та плода [13].

Уважається, що у фазі проліферації цих клітин має бути до 20 включно, тоді як у фазі секреції їх кількість може значно збільшуватися навіть у нормі. Саме тому ендометрій для діагностики ХЕ необхідно брати на дослідження саме у фазу проліферації [14].

Хронічний ендометрит є однією з оборотних та дуже недооцінених причин виникнення безпліддя. Низька обізнаність серед пацієнтів про це захворювання може бути пояснена його безсимптомним перебігом, тоді як необізнаності серед медичних працівників не має місця бути в сучасному світі.

На основі результатів гістологічного дослідження було сформовано дві досліджувані групи: I – ендометрій фази проліферації (100 зразків) та II – ендометрій з явищем гіперплазії без атипії (250 зразків). Пацієнтки обох груп (з гіперплазією ендометрія без атипії та без) майже не розрізнялися за показником середнього віку ($33,63 \pm 0,37$ та $31,99 \pm 0,59$ року відповідно).

Загальна частота виявлення хронічного ендометриту статистично не відрізняється в обох гру-

пах (56% та 58%), як і частота виявлення позитивної реакції обох маркерів одночасно (30% та 27,2%). Проте в групі з гіперплазією ендометрія вдвічі частіше фіксувалось ізольоване підвищення CD-138 (16% та 8%), що можна пояснити більш частим та раннім направленням на ІГХ дослідження за наявності клінічних ознак гіперплазії.

Загалом можна зробити висновок, що наявність гіперплазії ендометрія без атипії не впливає на частоту виявлення хронічного ендометриту.

Висновки. Пацієнтки першої групи, яким на етапі гістологічного дослідження було встановлено діагноз «ендометрій проліферативного типу» (100 осіб), та пацієнтки другої групи з діагнозом «гіперплазія ендометрія без атипії» (250 осіб) майже не відрізнялися за віком. Загальна частота виявлення хронічного ендометриту статистично не відрізняється в обох групах (56% та 58%), як і частота виявлення позитивної реакції обох маркерів одночасно (30% та 27,2%).

Проте в групі з гіперплазією ендометрія вдвічі частіше фіксувалось ізольоване підвищення CD-138 (16% та 8%), що можна пояснити більш частим та раннім направленням на ІГХ дослідження за наявності клінічних ознак гіперплазії. Загалом наявність чи відсутність гіперплазії ендометрія без атипії не впливає на частоту виявлення хронічного ендометриту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Klimaszyk, K., Svarre Nielsen, H., Wender-Ozegowska, E., Kedzia, M. Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekologia polska*. 2023. № 94(2). P. 152–157. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
2. Kimura, F., Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hirata, K., Takahashi, A., Tsuji, S., Takashima, A., Amano, T., Tsuji, S., Ono, T., Kaku, S., Kasahara, K., Moritani, S., Kushima, R., Murakami, T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2019. № 45(5). P. 951–960. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
3. Pirtea, P., Cicinelli, E., De Nola, R., de Ziegler, D., Ayoubi, J. M. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2021. № 115(3). P. 546–560. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
4. Ekemen, S., Comunoglu, C., Kayhan, C. K., Bilir, E., Cavusoglu, I., Etiler, N., Bilgi, S., Ince, U., Coban, C., Erden, H. F. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*. 2023. № 13(9). P. 1557. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091557>.
5. Dong, X., Zhang, Y., Liu, S., Du, Y., Cui, L., Liu, W., Yan, L. Effect of Chronic Endometritis on Prognosis and Reproductive Outcomes in Infertile Women With Endometrial Hyperplasia. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*. 2025. № 93(5). e70075. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.70075>.
6. Ravel, J., Moreno, I., Simón, C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021. № 224(3). P. 251–257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
7. Kitaya, K., Yasuo, T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *International journal of molecular sciences*. 2023. № 24(3). P. 2059. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032059>.
8. Sokalska A. Timing of endometrial biopsy: Are we one step closer to the definition of chronic endometritis?. *Fertility and sterility*. 2022. № 118(4). P. 795–796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.002>.

9. Li, J., Li, X., Ding, J., Zhao, J., Chen, J., Guan, F., Deng, H., Zhou, M., Han, Y., Xiao, Z., Yang, J. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2023. №11. 1088586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1088586>.
10. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2022. № 39(1). P. 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>.
11. Ughade, P. A., Shrivastava, D. Unveiling the Role of Endometrial CD-138: A Comprehensive Review on Its Significance in Infertility and Early Pregnancy. *Cureus*. 2024. № 16(2). e54782. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54782>.
12. Bayer-Garner, I. B., Nickell, J. A., Korourian, S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2004. № 128(9). P. 1000–1003. DOI: <https://doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIAIT>.
13. Chiokadze, M., Bär, C., Pastuschek, J., Dons'koi, B. V., Khazhlyenko, K. G., Schleußner, E., Markert, U. R., Favaro, R. R. Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020. № 10(9). P. 650. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090650>.
14. Vitagliano, A., Laganà, A. S., De Ziegler, D., Cicinelli, R., Santarsiero, C. M., 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, Switzerland)*. 2022. № 12(9). P. 2250. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.

REFERENCES

1. Klimasyk, K., Svarre Nielsen, H., Wender-Ozegowska, E., & Kedzia, M. (2023). Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria?. *Ginekologia polska*, 94(2), 152–157. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
2. Kimura, F., Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hirata, K., Takahashi, A., Tsuji, S., Takashima, A., Amano, T., Tsuji, S., Ono, T., Kaku, S., Kasahara, K., Moritani, S., Kushima, R., & Murakami, T. (2019). Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 45(5), 951–960. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
3. Pirtea, P., Cicinelli, E., De Nola, R., de Ziegler, D., & Ayoubi, J. M. (2021). Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and sterility*, 115(3), 546–560. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
4. Ekemen, S., Comunoglu, C., Kayhan, C. K., Bilir, E., Cavusoglu, I., Etiler, N., Bilgi, S., Ince, U., Coban, C., & Erden, H. F. (2023). Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*, 13(9), 1557. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091557>.
5. Dong, X., Zhang, Y., Liu, S., Du, Y., Cui, L., Liu, W., & Yan, L. (2025). Effect of Chronic Endometritis on Prognosis and Reproductive Outcomes in Infertile Women With Endometrial Hyperplasia. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 93(5), e70075. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.70075>.
6. Ravel, J., Moreno, I., & Simón, C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(3), 251–257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
7. Kitaya, K., & Yasuo, T. (2023). Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2059. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032059>.
8. Sokalska A. (2022). Timing of endometrial biopsy: Are we one step closer to the definition of chronic endometritis?. *Fertility and sterility*, 118(4), 795–796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.002>.
9. Li, J., Li, X., Ding, J., Zhao, J., Chen, J., Guan, F., Deng, H., Zhou, M., Han, Y., Xiao, Z., & Yang, J. (2023). Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 11, 1088586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1088586>.
10. 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 (2022). MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(1), 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>.
11. Ughade, P. A., & Shrivastava, D. (2024). Unveiling the Role of Endometrial CD-138: A Comprehensive Review on Its Significance in Infertility and Early Pregnancy. *Cureus*, 16(2), e54782. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54782>.
12. Bayer-Garner, I. B., Nickell, J. A., & Korourian, S. (2004). Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 128(9), 1000–1003. DOI: <https://doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIAIT>.

13. Chiokadze, M., Bär, C., Pastuschek, J., Dons'koi, B. V., Khazhlyenko, K. G., Schleußner, E., Markert, U. R., & Favaro, R. R. (2020). Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *10*(9), 650. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090650>.

14. Vitagliano, A., Laganà, A. S., De Ziegler, D., Cicinelli, R., Santarsiero, C. M., Buzzaccarini, G., Chiantera, V., Cicinelli, E., & Marinaccio, M. (2022). 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, Switzerland)*, *12*(9), 2250. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.