

# Chronická endometritida – stále diskutovaný problém u neplodných žen

## Chronic endometritis – a constantly discussed issue in infertile women

K. Břečka<sup>1</sup>, B. Sehnal<sup>1</sup>, K. Maxová<sup>1</sup>, M. J. Halaška<sup>1</sup>, K. Kepřtová<sup>1</sup>, M. Hruďa<sup>1</sup>, L. Rob<sup>1</sup>, T. Mardešič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>Sanatorium Pronatal, Praha

**Souhrn:** Cíl: Přehled současných znalostí o patofyziologii, možnostech diagnostiky a léčbě chronické endometritidy u neplodných žen. **Metodika a výsledky:** Jedním z významných příčin neúspěšné *in vitro* fertilizace (IVF) jsou nediagnostikované intrauterinní patologie, mezi které patří i chronický zánět děložní sliznice (CE – endometritis chronica). Nicméně někteří autoři negativní vliv CE na reprodukční výsledky relativizují. Etiopatogeneze CE je způsobena kvalitativní a kvantitativní změnou endometriálního mikrobiomu s abnormálním pomnožením mikroorganismů přirozeně se vyskytujících v dutině děložní nebo v pochvě. Neexistuje jednotná shoda o nejčastějším patogenu způsobujícím CE. CE je charakterizována infiltrací plazmatických buněk do stromatu endometria mimo menstruační cyklus doprovázený hyperemií a edémem endometria. Klinické příznaky jsou velmi mírné nebo chybí. Stanovení diagnózy CE je často obtížné, protože neexistuje žádná specifická klinická ani laboratorní diagnostická metoda. Pro diagnostiku CE se běžně používají následující vyšetřovací možnosti: diagnostická hysteroskopie, histopatologické vyšetření endometria vč. imunohistochemie CD 138 a kultivace z dutiny děložní. Avšak standardizovaná mezinárodní hysteroskopická a histopatologická kritéria pro přesné stanovení diagnózy CE stále chybí. Empiricky podaná antibiotická terapie zlepšuje u neplodných pacientek s prokázanou CE úspěšnost otěhotnění a donošení životaschopného plodu. Článek kromě přehledu současných poznatků o CE diskutuje význam hysteroskopie v diagnostickém procesu. **Závěr:** CE je často klinicky němé onemocnění s negativním dopadem na reprodukci neplodných žen. Zavedení hysteroskopie do diagnostického postupu je pro klinickou praxi důležité, ale hysteroskopie nezřídka ani v kombinaci s histologickým vyšetřením endometria neumožňuje jednoznačnou diagnózu CE. Dosavadní znalosti by měly upřesnit další prospektivní randomizované studie na vybrané skupině žen s prokázanou CE a s opakovaným selháním implantace prokazatelně euploidních embryí.

**Klíčová slova:** chronická endometritida – hysteroskopie – plazmatické buňky – imunohistochemie CD 138 – antibiotika – neplodnost – reprodukční výsledky

**Summary: Objective:** A review of current knowledge on the pathophysiology, diagnostic and treatment options for chronic endometritis in infertile women. **Methods and results:** One of the major causes of failed *in vitro* fertilization (IVF) is undiagnosed intrauterine pathologies, including chronic inflammation of the uterine mucosa – chronic endometritis. However, some authors relativize the negative impact of chronic endometritis on reproductive outcomes. The etiopathogenesis of chronic endometritis is due to qualitative and quantitative changes in the endometrial microbiome with abnormal multiplication of microorganisms naturally occurring in the uterine cavity or vagina. There is no uniform consensus on the most common pathogen causing chronic endometritis. It is characterized by infiltration of plasma cells into the endometrial stroma outside the menstrual cycle, accompanied by hyperaemia and endometrial oedema. Clinical symptoms are very mild or absent. The diagnosis of chronic endometritis is often difficult because there is no specific clinical or laboratory diagnostic method. The following investigative options are commonly used for the diagnosis of chronic endometritis: diagnostic hysteroscopy, histopathological examination of the endometrium including CD 138 immunohistochemistry and culture from the uterine cavity. However, standardised international hysteroscopic and histopathological criteria for accurate diagnosis of chronic endometritis are still lacking. Empirically administered antibiotic therapy improves the success rate of pregnancy and delivery of a viable foetus in infertile patients with proven chronic endometritis. In addition to reviewing the current knowledge of chronic endometritis, this article discusses the importance of hysteroscopy in the diagnostic process. **Conclusion:** Chronic endometritis is often a clinically silent disease with negative impact on reproduction in infertile women. Although there are still many unresolved issues, the introduction of hysteroscopy into the diagnostic process is important for clinical practice; however, hysteroscopy even in combination with histological examination of the endometrium, often does not allow an unequivocal diagnosis of chronic endometritis. Further prospective randomised studies in a selected group of women with proven chronic endometritis and repeated failure to implant proven euploid embryos should refine this knowledge.

**Key words:** chronic endometritis – hysteroscopy – plasma cells – CD 138 immunohistochemistry – antibiotics – infertility – reproductive outcome

## Úvod

Chronická endometritida (CE – endometritis chronica) je v současnosti jedním z nejdiskutovanějších témat v oblasti reprodukce. Intrauterinní patologie, mezi které patří hlavně intrauterinní adheze a také CE, se podílí v 10–15 % na selhání metod asistované reprodukce vč. techniky embryotransfer po *in vitro* fertilizaci (IVF-ET) [1]. Asymptomatický charakter nemoci komplikuje důkladnější výzkum tohoto onemocnění a kvůli tomu nebyla CE v klinické praxi dlouhou dobu považována za problém s negativním dopadem na zdravotní stav populace [2,3]. Ženy s nevysvětlitelnou sterilitou a opakovanými potraty by měly v rámci vyšetřovacího procesu podstoupit mimo jiné správnou diagnostiku a cílenou terapii CE pro zlepšení výsledků léčby neplodnosti vč. metod asistované reprodukce [2,4–7].

## Definice nemoci

Chronická endometritida je definována jako lokalizovaný zánět děložní sliznice [7]. CE je charakterizována infiltrací plazmatických buněk do stromatu endometria mimo menstruační cyklus, doprovázený fokální nebo difúzní periglandulární hyperemií, přítomností stromálního edému a homogenním nebo nehomogenním ztluštěním endometria [8]. Naproti tomu akutní endometritida je symptomatickým akutním zánětem s mikroabscesy a invazí neutrofilů do postižené tkáně. Na rozdíl od akutní endometritidy s vysokými zánětlivými parametry a bouřlivými klinickými příznaky, při níž zánět postihuje i myometrium (endomyometritida), může být chronická endometritida zcela asymptomatická [3,5,9]. Pouze asi v 10 % případů se klinicky prezentuje nepravidelným slabým gynekologickým krvácením, bolestí v podbřišku, vaginálním výtokem, dyspareunií a leukoreu. Onemocnění navíc není doprovázeno vyššími sérovými markery zánětu [5–8,10,11].

Protože je CE často asymptomatická, je odhad přesné prevalence obtížný. Výrazný rozptyl v literatuře jde také na

vrub obtížné diagnostice, a tím klinickému podhodnocení její prevalence. Navíc mnoho odborníků zabývajících se neplodností není zcela přesvědčeno, že jde vždy o skutečnou příčinu neplodnosti u konkrétní pacientky [8]. Prevalence chronické endometritidy se v závislosti na regionu udává v širokém rozmezí mezi 0,2 a 57 %, u neplodných pacientek se výskyt uvádí přibližně 2krát častěji než u žen s nekomplikovaným otěhotněním, což odpovídá prevalenci 3–30 % [2,5,6,7,11,12]. Podle některých studií je CE obviňována z neplodnosti nebo opakovaného potracení až u 67,5 % žen [4,6,8,13,14].

Ještě nedávno se předpokládalo, že dutina děložní je aseptická, avšak nové metody využívající analýzu sekvencí genů rRNA prokázaly existenci bakterií v děložní dutině [10]. Etiopatogeneze CE je způsobena kvalitativní a kvantitativní změnou endometriálního mikrobiomu s abnormálním pomnožením různých mikroorganismů a kolonizací (infiltrací) bakterií do stromatu endometria. Jakýkoli gynekologický intrauterinní zákrok zvyšuje riziko endometritidy. Zmenšující se populace natural killers (NK) buněk a nárůst molekul ovlivňujících apoptózu tvoří u CE nepříznivé prostředí pro správnou implantaci oplodněného oocyty do endometria [8]. Neexistuje jednotná shoda o nejčastějším patogenu způsobujícím CE, často jsou to bakterie běžně osídlující pochvu [4,15]. Nejvíce uváděnými mikroorganismy jsou podle literatury *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae* a *Mycoplasma species*; kromě toho mohou být příčinou i sexuálně přenosné infekce: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Neisseria gonorrhoeae*. V rozvojových zemích je hlavní příčinou chronické endometritidy tuberkulóza [4,8,14–16].

Patofyziologický model předpokládá, že v důsledku chronické infekce dochází k aberantní expresi cytokinů a adhezivních molekul (CD62E, CXCL1 a CXCL13) u epitelálních, stromálních a endoteliálních

buněk. Tato reakce vyvolá masivní migraci B lymfocytů do endometria a lumina žláz spolu s jejich extravazací do stromatu a jejich následnou transformací na plazmatické buňky. Výsledkem je patologická exprese genů zodpovědných za vznik receptivního endometria, a tím narušení komunikace mezi embryem a sekrečně transformovaným endometriem vedoucí k selhání implantace [17]. Změna kontraktility endometria v periovulačním období a na vrcholu luteální fáze ovlivňuje u žen s CE nejen proces implantace, ale často bývá i příčinou klinických symptomů spojených s CE (dysmenorea, pelipathia) [18].

## Diagnostika a význam hysteroskopie

Stanovení diagnózy chronické endometritidy je často obtížné, protože neexistuje žádná specifická klinická ani laboratorní diagnostická metoda. Pro diagnostiku CE se běžně používají tyto vyšetřovací možnosti: diagnostická hysteroskopie, histopatologické vyšetření endometria vč. provedení imunohistochemie a kultivace z dutiny děložní [6,10].

Standardizovaná diagnostická kritéria pro přesné stanovení diagnózy CE stále chybí. Cicinelli et al. v roce 2019 navrhli konsenzus pro specifická makroskopická diagnostická kritéria k hysteroskopickému potvrzení CE [4,16]. Ve studiích byly popsány tři typické hysteroskopické znaky svědčící pro CE:

1. mikropolypty (vaskularizované malé endometriální polypty velikosti < 1 mm);
2. intersticiální stromální edém endometria (bledé ztluštělé prosáklé endometrium zejména v proliferaci fázi menstruačního cyklu);
3. hyperemie endometria (snadno krvácející lokalizovaná nebo difúzní zvýšená cévní kresba zvláště okolo žlázek, které se zobrazují bíle, tzv. obraz jahody) [4,5,13,16,19–21].

Hysteroskopický nálezn musí obsahovat alespoň jeden z výše popsaných znaků. Koexistence dvou a více hystero-

skopických znaků není u CE častým nálezem, ale jsou-li přítomny, silně svědčí pro diagnózu [19]. Absence jakýchkoli hysteroskopických rysů však nevylučuje diagnózu CE, a proto by se při vyloučení diagnózy nemělo spoléhat pouze na hysteroskopii. U žen s vysokým rizikem vzniku CE, jako je opakované selhání implantace a opakované potraty, by histologické nebo imunohistochemické vyšetření plazmatických buněk ve vzorku endometriální biopsie mělo zůstat standardní diagnostickou metodou. Např. polypy endometria jsou spojeny s chronickou endometritidou a neplodností hlavně při zvýšeném počtu plazmatických buněk [8]. Zatím však není stanoven jednotný názor či standardizovaný počet plazmatických buněk v preparátu, a tudíž je zde opět variabilita ve stanovení diagnózy CE napříč pracovišti [5,10].

Liu et al. s cílem více objektivizovat subjektivní popis makroskopického nálezu dutiny děložní při hysteroskopii vytvořili jednotný skórovací systém pro diagnostiku CE (tab. 1). Přítomný makroskopický znak je ohodnocen určitým počtem bodů, skórovací systém má maximální počet 14 a minimální skóre nula bodů. Při anamnéze tří a více konsektivních selhání umělého oplodnění se ke skóre připočítají dva body. Jako cutoff pro diagnózu CE byla stanovena hodnota  $> 2$ , která určuje vysokou prediktivní hodnotu pro diagnózu CE a nízkou prediktivní hodnotu pro ostatní diagnózy [3]. Přítomnost izolovaných mikropolypů není tedy podle této studie pro stanovení hysteroskopické diagnózy CE dostatečná na rozdíl od závěrů jiných studií.

K diagnostice CE se běžně používá kromě hysteroskopie také histopatologické vyšetření vzorku endometria většinou získaného při hysteroskopii, podle některých autorů je histologická verifikace stále zlatým standardem diagnózy CE. Identifikace plazmatických buněk ve stromatu endometria je považována za hlavní diagnostický marker CE [4,5,10].

**Tab. 1. Skórovací systém pro hysteroskopickou diagnostiku chronické endometritidy (hodnota  $\geq 3$  svědčí pro diagnózu chronické endometritidy, v případě  $\geq 3$  konsektivních selhání umělého oplodnění se připočítají dva body) [3].**

Tab. 1. Scoring system for hysteroscopic diagnosis of chronic endometritis (value  $\geq 3$  indicates diagnosis of chronic endometritis, in case of  $\geq 3$  consecutive artificial insemination failures, two points are added) [3].

Popisný hysteroskopický znak	p	OR	Počet bodů
Difúzní hyperemie endometria	$< 0,001$	37,972	4
Lokální hyperemie endometria	$< 0,001$	7,308	2
Hemorhagické skvrny	$< 0,001$	6,598	2
Dilatované cévy endometria	$< 0,001$	9,979	2
Mikropolypy endometria	0,008	3,394	1
Polyp endometria	0,008	2,847	1

OR – odds ratio/oměr šancí, udává pravděpodobnost expozice případů (OR  $> 1$  pozitivní asociála); p – statistická hodnota (pravděpodobnost) používaná při statistickém testování hypotéz

Histopatologické vyšetření endometriální tkáně nemusí být snadné, např. identifikaci velkého počtu plazmatických buněk typických pro CE může být znesnadněna jejich podobností se stromálními endometriálními fibroblasty či vystupňovanou predeciduální reakcí při pozdní sekreční transformaci endometria. Navíc se plazmatické buňky mohou nacházet i v endometriu zdravých žen bez zánětlivých stavů, např. během menstruace. Pro průkaz plazmatických buněk lze použít barvení hematoxylinem a eozinem, touto metodou je však obtížné odlišit plazmatické buňky od monocytů a fibroblastů ve stromatu. Spolehlivost vyšetření lze významně zvýšit imunohistochemickým průkazem CD138 (transmembránový sulfátový proteoglykan Syndecan-1) ve tkáních endometria, což je specifický produkt plazmatických buněk [6]. Někteří autoři se domnívají, že právě kombinace hysteroskopie a histologického vyšetření endometria vč. CD138 nejspolehlivěji určí diagnózu [3,6,8].

Přímý průkaz vyvolávajícího mikroba nemusí být jednoduchý. Běžnou kultivací lze často zjistit jen bakterie běžně osídlující pochvu, detekce pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) se zdá slibnější [8]. Např. Moreno et al. potvrdili pomocí molekulární analýzy am-

plifikací a sekvenování genu 16S bakteriální DNA ve 12 vzorcích endometria ze 13 [14]. Tato práce a podobné zásadně změnily celkový pohled na intrauterinní mikrobiom. Děložní dutina již není považována za sterilní prostředí a interakce mezi infekčním agens a děložním prostředím je rozhodující pro etiopatogenezi zánětu.

### Možnosti terapie

V závislosti na výsledcích kultivace a biopsie jsou cílená perorální antibiotika (ATB) zlatým standardem léčby, a to i u asymptomatických pacientek [8,12,15,22,23]. Histologická verifikace CE by měla být vždy provedena před nasazením ATB terapie a ideálně po dokončení ATB terapie by měla následovat srovnávací biopsie endometria [9]. Často je však nutné nasazení empirické ATB terapie pro absenci konkrétních bakterií v kulturačním vyšetření z dutiny děložní. V těchto případech chybí sjednocený postup pro léčbu ATB a každé pracoviště má své vypracované postupy pro dávkování a složení ATB terapie [9,22–24].

Doporučeným léčebným režimem první volby jsou širokospektrá ATB citlivá mimo jiné na chlamydie, ureaplazmata a mykoplazmata, nejčastěji doxycyklin 100 mg 2krát denně po dobu 14–21 dní [6]. Cicinelli et al. ve své práci

zdokumentovali doporučená schémata konkrétních perorálních ATB režimů u 46 neplodných pacientek s chronickou endometritidou, jiná doporučení vycházející z prospektivních studií na větších souborech nejsou k dispozici [12]. Při pozitivitě na gramnegativní bakterie byl jako první volba doporučen ciprofloxacin 500 mg 2krát denně po dobu 10 dnů. V případě grampozitivních bakterií byl indikován amoxicilin s kyselinou klavulánovou 1 g à 12 hod po dobu 8 dnů. Mykoplazma a ureaplazma urealyticum byly léčeny makrolidem josamycinem 1 g 2krát denně po dobu 12 dnů, v případě perzistence mikrobů byl indikován tetracyklin minocyklin 100 mg 2krát denně po dobu 12 dnů. U žen s negativními kultivacemi byl podle doporučení CDC (Centers for Disease Control) podáván perorálně 2krát denně doxycyklin 100 mg v kombinaci s metronidazolem 500 mg po dobu 14 dnů a léčba byla zahájena jednorázovou intramuskulární aplikací 250 mg ceftriaxonu. Pokud při kontrolní hysteroskopii byly známky přetrvávající CE, byl léčebný protokol opakován až 3krát za sebou. Z jejich práce vyplývá, že u 37 % (17/46) případů stačila jedna ATB léčebná kúra, u 30,4 % (14/46) byly nutné dvě a v 32,6 % (15/46) případech dokonce tři léčebné kúry [12]. Jiné práce preferují kombinaci ciprofloxacinu a metronidazolu nebo ofloxacinu a metronidazolu po dobu 2 týdnů [9].

## Diskuze

Reprodukční medicína je v ČR na vysoké úrovni a její problematika je opakovaně diskutována na úrovni expertů [25–27]. Služby spojené s metodami asistované reprodukce vč. terapie s darovanými oocyty jsou často vyhledávány i zahraničními klienty [28]. Chronická endometritida (CE) je uváděna jako příčina neplodnosti zejména u žen, kde není zřejmá příčina opakovaných potratů a neúspěchů metod umělého oplodnění [2,4,5,7,19,24]. Např. Gu et al. striktně doporučují u pacientek

s nevysvětlitelnou příčinou neplodnosti včasné provedení diagnostické hysteroskopie s imunohistochemickou detekcí CD138 ve vzorku endometria k vyloučení CE [6]. Ve své studii prokázali chronickou endometritidu u více než poloviny žen (51,7 %; 75/145) s neznámou příčinou neplodnosti na rozdíl od kontrolní skupiny (28,6 %; 12/42;  $p < 0,05$ ) [6]. Podle jiné studie neměla mírná forma na rozdíl od těžké formy CE zásadní negativní vliv na úspěšnost otěhotnět a porodit životaschopný plod u pacientek podstupující *in vitro* fertilizaci (IVF) [6,11]. Podle recentní metaanalýzy měly ženy bez CE při metodách asistované reprodukce (IVF-ET) významně vyšší pravděpodobnost otěhotnění ( $p \leq 0,00001$ ) a porodu živého dítěte ( $p = 0,004$ ) a naopak, pacientky s CE vykazovaly statisticky významně vyšší míru spontánních potratů ( $p = 0,0002$ ) bez ohledu na věk matky ( $p = 0,66$ ) [7]. I v další studii měly pacientky s histologicky prokázanou CE statisticky významně vyšší ( $p = 0,017$ ) opakované selhání umělé inseminace. Na druhou stranu tato studie nepotvrdila korelaci mezi CE a opakovaným potratem nebo opakovaným selháním transferu embrya [3].

Diagnostická přesnost hysteroskopie se v různých studiích významně liší, jelikož interpretce a popis nálezu značně kolísá spolu se zkušenostmi vyšetřujícího endoskopisty [21]. Např. Bouetova studie prokázala senzitivitu hysteroskopie pro diagnózu CE pouze 40 % a specifitu 80 % [6]. Cicinelli et al. založili diagnózu CE na detekci otoku a hyperemii endometria a referovali o senzitivitě hysteroskopie 92 % a specifitě 93 % [4,12]. V případě detekce mikropolypů stoupla specifita na 99,0 %, zatímco senzitivita klesla na 55,4 %. Autoři dospěli k závěru, že absence endometriální hyperemie a otoku je dostatečná k vyloučení CE, zatímco přítomnost mikropolypů je důležitým, ale vzácným znakem pro CE [4,12]. V jiné práci se našla spojitost s cévními změnami u 85 % pacientek s CE [29]. V další studii nález fokální nebo difúzní

hyperemie endometria, endometriálních mikropolypů (< 1 mm) nebo polypů prokázal CE se senzitivitou 55,4 % a specificitou dokonce 99,9 % [3,4,12]. Volodarsky et al. u žen s endometriálními polypy a neplodností nejasné etiologie prokázali významně vyšší prevalenci CE ve srovnání s kontrolní skupinou (22,6 vs. 8,6 %;  $p = 0,001$ ) [30]. Podle metaanalýzy osmi observačních studií byla CE zachycena u 51,4 % žen s přítomností endometriálního polypu (odds ratio – OR 3,07). Ženy s třemi a více endometriálními polypy měly prevalenci ještě vyšší (OR 3,43) [31]. I když je možné endometriální polyp u neplodné ženy diagnostikovat i jinými metodami [32], je hysteroskopie přesnější s možností chirurgického zákroku ve smyslu polypektomie v jedné době.

Čínská studie (cca 10 000 hysteroskopií ročně) zařadila soubor celkem 1 189 premenopauzálních žen [19]. Mezi ženami s průkazem plazmatických buněk v endometriu pomocí imunohistochemie CD138 (27,1 %; 322/1 189) odhalil hysteroskopický nález hyperemie endometria u 52,5 % žen (169/322), endometriální intersticiální edém u 8,4 % (27/322) a mikropolypy pouze u 3,4 % (11/322). Senzitivita hysteroskopie pro histologicky verifikovanou CE byla 59,3 % a specificita 69,7 %. Při verifikaci nejméně dvou znaků současně se specificita významně zvýšila na 99 %, ale senzitivita klesla na pouhých 5 %. Závěrem autoři konstatují, že hysteroskopie pomůže při diagnostice CE, ale pro potvrzení diagnózy by mělo být provedeno histologické a imunohistochemické vyšetření endometria [19]. Stanovení diagnózy pouze pomocí diagnostické hysteroskopie není vždy jednoznačné ani podle jiných studií. Retrospektivní observační studie na 115 ženách v univerzitní nemocnici v Madridu (Španělsko) ukázala shodu mezi hysteroskopickými nálezy a histologickým vyšetřením ve 34 % se specificitou 70 % a senzitivitou 64 %. Pouze v přítomnosti hyperemie a mikropolypů byla 100% shoda



s výsledkem histologie [8]. Při retrospektivní studii na 320 pacientkách léčených pro neplodnost diagnostikoval CE hysteroskopický nálezný popisovaný podle morfologického skórovacího systému u 116 pacientek, zatímco histologicky byla CE prokázána u 164 pacientek. Hysteroskopický skórovací systém vykazoval v této práci senzitivitu 62,8 % a specifitu 91,7 % [3]. Senzitivita diagnostické hysteroskopie pro diagnózu CE se podle různých prací tedy pohybuje mezi 16,7 a 98,4 % a specifita mezi 56,2 a 99,9 % [3–5,8,13,19–21,31]. I když se jedná o subjektivní metodu opírající se o zkušenost lékaře, přesný důvod takto velkých rozdílů mezi různými studii není zcela jasný. Velkou výhodou hysteroskopie je možnost provést toto vyšetření v čistě ambulantním režimu [16,33,34]. Na druhou stranu může při hysteroskopii dojít k arteficiálnímu poranění stěny dělohy [35]. Také podle výsledků mezinárodní randomizované prospektivní studie na celkem 702 ženách z osmi reprodukčních center vč. jednoho českého nelepšuje provedení pouze ambulantní hysteroskopie bez dalších vyšetření u žen s anamnézou neúspěšných cyklů IVF-ET a normálním ultrazvukem děložní dutiny pravděpodobnost porodu životaschopného plodu po dalším cyklu IVF-ET ( $p = 0,96$ ) [36].

V současnosti jsou v léčbě CE používána perorální ATB. Ideální léčebné schéma není jasné, ale ATB léčba může zlepšit úspěšnost otěhotnění a schopnost donosit životaschopný plod [5,6,15,22,23]. Cicinelli et al. ve své práci uvádějí, že u pacientek dobře reagujících na perorální ATB terapii je úspěšnost cyklů IVF 65 % s šancí porodit životaschopný plod až 60,5 % na rozdíl od pacientek s perzistující CE, kde úspěšnost dosáhla pouze 33 %, resp. 13,3 % [12]. Retrospektivní studie na 446 neplodných párech diagnostikovala CE pomocí hysteroskopie nebo histologie u 43 % (232/446) žen, pacientky ve skupině s CE byly významně mladší. Ve skupině s ATB tera-

pií úspěšně otěhotnělo 43,2 % (64/232) na rozdíl od 27,3 % (12/44) žen bez ATB terapie ( $p = 0,041$ ) [15]. Také Mitter et al. referovali o dlouhodobých opakujících se spontánních potratech u žen s CE [7]. Jiné studie vč. metaanalýz publikovaly podobné výsledky [5,7,11].

Kritéria pro metaanalýzu z roku 2022 splnilo pouze pět studií z celkového počtu 3 967 publikací nalezených na toto téma v medicínských databázích [11]. Ženy léčené ATB bez histologické verifikace CE nevykazovaly lepší výsledky ve smyslu větší úspěšnosti otěhotnění metodami IVF-ET a porodu životaschopného plodu. Naproti tomu pacientky s prokázanou perzistentní endometriální infekcí léčenou ATB měly 4krát (OR 4,02) vyšší pravděpodobnost otěhotnění po IVF-ET a dokonce 6krát (OR 6,81) vyšší pravděpodobnost donosit životaschopný plod. Míra potratů se mezi skupinami významně nelišila. Podle závěrů této metaanalýzy může léčba CE zlepšit výsledky IVF u pacientek trpících opakovaným selháním implantace a kontrolní biopsie by měla vždy potvrdit, nebo vyloučit CE před pokračováním v programu IVF [11]. Jiná metaanalýza ze stejného roku zpracovala celkem devět studií z celkem 7 749 článků publikovaných v medicínských databázích [22]. Pacientky s vyléčenou CE měly signifikantně vyšší úspěšnost otěhotnění (OR 3,90) oproti pacientkám s perzistentní CE s tím, že po vyloučení jedné heterogenní studie z metaanalýzy se úspěšnost otěhotnění zvýšila téměř 2krát oproti původním výsledkům (OR 6,02). Pacientky s CE, které dostávaly ATB terapii, vykazovaly statisticky významně vyšší pravděpodobnost otěhotnění dokonce i ve srovnání s pacientkami bez prokázané CE (OR 1,30;  $p = 0,03$ ) [22]. Kuroda et al. do své studie zařadili 267 neplodných žen, u 243 z nich byla provedena hysteroskopická polypektomie [24]. Většina neplodných pacientek s polypy endometria měla diagnostikovanou CE. Z celkem 222 žen s diagnostikovanou CE, bylo 62 (27,9 %) žen léčeno doxy-

cyklinem ve standardním dávkovacím režimu a 160 (72,1 %) žen zůstalo bez ATB léčby. K úplnému uzdravení po hysteroskopické polypektomii došlo ku podivu u většiny žen bez ATB terapie na rozdíl od žen s ATB léčbou (88,8 vs. 58,1 %;  $p < 0,0001$ ). Také doba rekonvalescence byla ve skupině bez ATB kratší než ve skupině s ATB (průměr 42,6 vs. 56,5 dne;  $p < 0,0001$ ). Podobně frekvence otěhotnění během 6 měsíců byla ve skupině bez ATB vyšší než ve skupině s ATB (63,2 vs. 43,8 %;  $p = 0,034$ ). Na základě těchto výsledků autoři uzavírají, že pouhá polypektomie bez ATB často vyřeší neplodnost spojenou s CE, neboť variantou CE je také aseptický stav bez nálezu patogenů. Naopak nevhodná ATB terapie mění poměr prospěšných endometriálních laktobacilů a může oddálit proces zotavení a v konečném důsledku snížit účinnost hysteroskopické léčby [24].

## Závěr

I přes rostoucí počet publikací prokazujících spojení CE se špatnými reprodukčními výsledky u neplodných žen někteří autoři tento negativní vliv relativizují. Hlavním problémem tohoto tématu je nejednoznačnost mezinárodně uznaných diagnostických kritérií a konsensus na těchto parametrech je pro další výzkum nezbytný. Ačkoli stále existuje mnoho nevyřešených otázek, je zavedení hysteroskopie do diagnostického postupu pro klinickou praxi důležité, samotná hysteroskopie (ani v kombinaci s histologickým vyšetřením) často neumožňuje jednoznačnou diagnózu CE. Zpřesnění diagnózy je možné doplněním imunohistochemického vyšetření (CD 138). Antibiotická terapie zlepšuje u neplodných pacientek s prokázanou CE úspěšnost otěhotnění a donošení životaschopného plodu. Dosavadní znalosti by měly upřesnit další prospektivní randomizované studie na vybrané skupině žen s prokázanou CE a s opakovaným selháním implantace prokazatelně euploidních embryí.

## Literatura

1. Eminger M, Halaj M, Malčák M et al. Intrauterinní adheze a jejich prevence. *Ceska Gynekol* 2023; 88(3): 210–213. doi: 10.48095/cccg2023210.
2. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril* 2018; 110(3): 344–350. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
3. Liu H, Song J, Zhang F et al. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27(5): 1127–1132. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035.
4. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril* 2019; 112(1): 162.e2–173.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004.
5. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril* 2020; 13(4): 250–256. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
6. Gu J, Sun Q, Qi Y et al. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Womens Health* 2023; 23(1): 345. doi: 10.1186/s12905-023-02499-6.
7. de Arruda Veiga EC, Soares Junior JM, Samama M et al. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Medica Bras* (1992) 2023; 69(10): e20230792. doi: 10.1590/1806-9282.20230792.
8. Pérez-Cejuela BA, Vitale SG, Pérez-Medina T et al. Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 308(6): 1817–1822. doi: 10.1007/s00404-023-07163-w.
9. Singh N, Sethi A. Endometritis – diagnosis, treatment and its impact on fertility – a scoping review. *JBRA Assist Reprod* 2022; 26(3): 538–546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
10. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. *Diagnostics* (Basel) 2022; 12(11): 2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711.
11. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D et al. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome – a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics* (Basel) 2022; 12(9): 2250. doi: 10.3390/diagnostics12092250.
12. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30(2): 323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292.
13. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(5): 951–960. doi: 10.1111/jog.13937.
14. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(6): 602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
15. Vaduva CC, Sandulescu MS, Tenovici M et al. Results of *in vitro* fertilization after diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27(3): 1069–1076. doi: 10.26355/eurrev\_202302\_31203.
16. Kovář P, Daňková Kučerová J, Dvořáčková J et al. Atlas panoramatické hysteroskopie. 1.vyd. Praha: Maxdorf 2017: 107–113.
17. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69(5): 509–517. doi: 10.1111/aji.12076.
18. Pinto V, Matteo M, Tinelli R et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 103(4): 1049–1052. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
19. Song D, Li TC, Zhang Y et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2019; 111(4): 772–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
20. Gkrozou F, Tsonis O, Dimitriou E et al. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46(9): 1639–1650. doi: 10.1111/jog.14360.
21. Klimaszuk K, Svarre Nielsen H, Wender-Ozegowska E et al. Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekol Pol* 2023; 94(2): 152–157. doi: 10.5603/GPa2022.0147.
22. Cheng X, Huang Z, Xiao Z et al. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39(8): 1797–1813. doi: 10.1007/s10815-022-02558-1.
23. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril* 2021; 115(6): 1445–1446. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.025.
24. Kuroda K, Takamizawa S, Motoyama H et al. Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85(6): e13392. doi: 10.1111/aji.13392.
25. Trávník P, Jeřeta M, Hüttelová R et al. Asistovaná aktivace oocytů. *Ceska Gynekol* 2023; 88(6): 459–462. doi: 10.48095/cccg2023459.
26. Vodička J, Dvořan M, Směkalová K et al. Možnosti přípravy endometria ke kryoembryotransferu. *Ceska Gynekol* 2018; 83(1): 24–28.
27. Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M et al. Aspekty výběru embryí a jejich příprava pro vznik lidských embryonálních kmenových buněk určených k humánní terapii. *Ceska Gynekol* 2021; 86(1): 5–10. doi: 10.48095/cccg20215.
28. Dostálová A, Güell F. Motives of patients crossing borders to pursue assisted reproduction – why the Czech Republic is a frequent choice for egg donation treatment. *Ceska Gynekol* 2022; 87(2): 137–143. doi: 10.48095/cccg2022137.
29. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(1): 152–156. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.

**Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

**Dedikace:** Práce vznikla za podpory programu Cooperatio, oblast Péče o matku a dítě, 207035, 3. LF UK, Praha.

**Dedication:** The work was created with the support of the Cooperatio program, Mother and Child Care area, 207035, 3. LF UK, Prague.

30. Volodarsky-Perel A, Badeghiesh A, Shrem G et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with endometrial polyps and unexplained infertility. *Fertil Steril* 2019; 112(3): e332. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.960.
31. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R et al. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in pre-menopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(12): 2182. doi: 10.3390/diagnostics11122182.
32. Mokra V, Petr I, Soukenık J. Vyznam ultrazvukove asistované hydrolaparoskopie v rozhodovacım algoritmu pece o neplodny par. Vysledky Centra asistované reprodukce Gennet

Liberec 2012–2013. *Ceska Gynekol* 2014; 79(3): 226–230.

33. Kovar P. Hysteroskopie v ambulantním režimu v podmínkách gynekologické ordinace. *Ceska Gynekol* 2010; 75(6): 506–512.

34. Kužel D, Hrazdírová L, Mára M et al. Management a výsledky ambulantní hysteroskopie. *Ceska Gynekol* 2012; 77(4): 308–313.

35. Driak D, Sehnal B, Jarošová L et al. Perforace dělohy při nitroděložních vykonech a její reeenı. *Ceska Gynekol* 2022; 87(4): 295–301. doi: 10.48095/cccg2022295.

36. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10038): 2614–2621. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00258-0.

#### ORCID autoru

B. Sehnal 0000-0003-2622-2181

K. Maxova 0009-0003-3473-4766

M. J. Halaka 0000-0001-6055-2569

M. Hrua 0000-0002-7606-5164

L. Rob 0000-0003-3770-651X

*Doručeno/Submitted: 28. 1. 2024*

*Přijato/Accepted: 29. 2. 2024*

*MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.*

*Gynekologicko-porodnická klinika*

*3. LF UK a FNKV*

*Šrobárova 1150/50*

*100 34 Praha 10*

*boreksehnal@seznam.cz*