

Морфологічні особливості ендометрія у жінок з репродуктивними втратами на тлі хронічного ендометриту

О. М. Сусідко

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: аналіз морфологічних особливостей ендометрія у пацієнток із безпліддям на тлі хронічного ендометриту (ХЕ).

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження у жінок із ХЕ в анамнезі і безпліддям. Основна група – 100 жінок репродуктивного віку з ХЕ, контрольна група (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку з надмірними менструаціями, медикаментозним перериванням вагітності та пологами в анамнезі. Для вивчення морфологічної характеристики ендометрія у пацієнток з ХЕ проведена оцінка результатів біопсії ендометрія, виконаної на 5–7-й день менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier (Франція). Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$.

Результати. Патоморфологічне дослідження ендометрія виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та вустя залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначали дві та більше морфологічні ознаки ХЕ.

Морфологічною ознакою ХЕ, що найбільш часто зустрічалася в основній групі, були запальні інфільтрати, що складалися переважно з лімфоїдних елементів, які зустрічалися в 94,0% відповідно і були відсутніми у пацієнток групи контролю ($p < 0,001$). Вогнищевий фіброз строми ендометрія охоплював значні ділянки у переважної більшості жінок основної групи і становили 93,0% ($p < 0,01$).

У стромі ендометрія відзначали появу судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін ($r = 0,69$; $p < 0,05$).

Висновки. Морфологічне дослідження ендометрія у пацієнток з безпліддям на тлі ХЕ продемонструвало, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз строми, склероз стінок судин.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безпліддя, пайпель біопсія, морфологічне дослідження ендометрія.

Діагностика хронічного ендометриту (ХЕ) є комплексною та включає вивчення анамнезу, аналіз клінічних симптомів, даних ультразвукового, гістероскопічного та морфологічного обстежень з оцінюванням показників місцевого імунітету [1–9].

Клінічна картина ХЕ є достатньо різноманітною, насамперед за рахунок превалювання стертих та асимптомних форм, що ускладнюють діагностичний пошук акушера-гінеколога. За даними багатьох науковців, у 35–40% пацієнток взагалі відсутні будь-які клінічні симптоми захворювання. Але навіть за наявності симптомів, вираженість клінічної картини ХЕ не корелює з глибиною структурних та функціональних змін у тканині [8–15].

Методом «золотого стандарту» вважається виявлення при морфологічному дослідженні плазматичних клітин у стромальному шарі ендометрія [15]. Тим не менше, попри початкову очевидність даного маркера, саме морфологічне дослідження, процес його виконання та відтворюваність результатів при повторній діагностиці залишають низку невирішених питань клініцистам та науковцям. Зокрема, проблемним є виявлення плазмоцитів при вираженій моноцитарній інфільтрації, стромальних мітозах, плазмоцитоїдному вигляді стромальних клітин, перидисидуальній реакції, які буває важко відрізнити навіть досвідченим морфологам [15–17].

Водночас при загальноновизнаній точці зору щодо того, що основною ознакою ХЕ при виконанні гістологічного дослідження є виявлення запальних інфільтратів, утворених лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, грануляційними композитами у стромі ендометрія, обговорюються саме гістофізіологічні особливості плазматичних клітин. Більшість дослідників вважає, що виявлення маркера CD138 – маркера мембранного білка, який використовують в якості імунологічного маркера плазматичних клітин. Вважається, що для встановлення діагнозу ХЕ іноді достатньо мінімум двох клітин у полі зору (при збільшенні у 400 разів) [15, 18, 19].

Інші дослідники зазначають, що така прив'язаність до даного маркера обумовлюватиме недодіагностику ХЕ, за яких стромальні інфільтрати носять лише лімфоїдний характер [19,20].

В одному із досліджень у жінок з безпліддям були виявлені численні стромальні В-лімфоцитарні (CD20+) інфільтрати і залозисті поодинокі В-клітини [16], в той час як щільність решти субпопуляцій лейкоцитів – Т-клітин, NK, макрофагів та нейтрофілів – не відрізнялися від таких у нормальній слизовій оболонці. Випадки ХЕ, асоційовані з хламідійною інфекцією, також характеризуються високим вмістом у стромі CD20+, а в 11% випадків формують щільні осередкові скупчення по типу лімфоїдних фолікулів. При цьому спостерігається неповноцінна секреторна трансформація залоз і розвиток фіброзу стромі [16, 17, 20].

Хронічний запальний процес значно змінює функціональний потенціал тканини. Враховуючи складність будови та здатність до циклічної трансформації, в ендометрії такі зміни особливо виражені та складні для корекції. Тому вивчення морфологічних особливостей ендометрія у пацієнток з безпліддям на тлі ХЕ дасть можливість скорегувати ці порушення у прегравідарний період.

Мета дослідження: аналіз морфологічних особливостей ендометрія у пацієнток із безпліддям на тлі хронічного ендометриту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження у жінок із безпліддям на тлі ХЕ. До основної групи (ОГ) увійшли 100 жінок репродуктивного віку з ХЕ і безпліддям, до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку з надмірними менструаціями, з

медикаментозним перериванням вагітності та пологами в анамнезі, незважаючи на нормальні дані ехографічного дослідження.

Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрія у пацієнток з ХЕ проведена оцінка результатів біопсії ендометрія, виконаної на 5–7-й дні менструального циклу. Матеріалом для дослідження були біоптати ендометрію, отримані в амбулаторних умовах за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier (Франція).

До морфологічних ознак ХЕ, використаних для верифікації діагнозу, належали:

- наявність в ендометрії запальних інфільтратів, до складу яких входять переважно лімфоїдні елементи з включенням макрофагів та еозинофілів, які локалізовані частіше навколо залоз та кровоносних судин;
- наявність лімфоїдних фолікулів у функціональному шарі ендометрія, а також плазматичних клітин у складі лімфоїдних фолікулів;
- наявність плазматичних клітин у запальних інфільтратах;
- вогнищеве фіброзування строми ендометрія;
- склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [20, 21].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічне дослідження ендометрія є невід'ємною частиною стандарту обстеження пацієнток із ХЕ. Патоморфологічне дослідження ендометрія виявило характерні ознаки хронічного запалення, а саме: наявність великої кількості плазматичних клітин у строми ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та вустя залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій.

У всіх обстежених відзначали дві та більше морфологічні ознаки ХЕ (табл. 1). Ендометрій для подальшого морфологічного дослідження і верифікації ХЕ у жінок ОГ у 50,0% був отриманий на 5–7-й день менструального циклу при виконанні гістероскопії та у 50,0% – при вакуум-аспірації.

У КГ морфологічне дослідження ендометрія було проведене жінкам з надмірними менструаціями, з медикаментозним перериванням вагітності та пологами в анамнезі, незважаючи на нормальні дані ехографічного дослідження. З порожнини матки отримували матеріал об'ємом 1,0–1,5 мл, який був репрезентативним для проведення морфологічного дослідження.

Проведений морфологічний аналіз дозволив вважати, що морфологічно ендометрій у жінок КГ відповідає фазі проліферації, середньої її стадії. Так, щодо оцінки епітеліального компонента як залоз, так і покривного епітелію, типовим є виявлення епітеліоцитів призматичного типу з рівним апікальним краєм, без ознак секреторної активності, субнуклеарної вакуоляризації та наявності на поверхні частини клітин мікроворсинок. При цьому стромальний компонент не виявляв значних відхилень від очікуваної норми та вираженості інфільтрації імуніцитами, які зустрічались у вигляді поодиноких клітин без ознак плазмоцитарного диференціювання.

При морфологічному дослідженні ендометрія у пацієнток досліджуваних груп враховували раніше сформульовані критерії ХЕ (див. табл. 1). Морфологічною

Таблиця 1

Морфологічні ознаки хронічного ендометриту (абс. число, %)

Ознаки	Основна група (ОГ), n=100	Контрольна група (КГ), n=40
Запальні інфільтрати	94 (94,0)*	0 (0,0)
Лімфоїдна інфільтрація	66 (66,0)*	0 (0,0)
Вогнищевий фіброз строми	93 (93,0)*	10 *(25,0)
Зміни судин мікроциркулярного русла	40 (40,0)*	6 (15,0)
Невідповідність будови ендометрія фазі менструального циклу	94 (94,0)*	8 (20,0)

Примітка. * – $p < 0,001$ – значущість відмінностей між ОГ та КГ.

ознакою ХЕ, що найбільш часто зустрічалася в ОГ були запальні інфільтрати, до складу яких входили переважно лімфоїдні елементи, які зустрічалися в 94,0% і були відсутніми у пацієнток КГ ($p < 0,001$). Вогнищеві інфільтрати, які мали вигляд «лімфоїдних фолікулів», зустрічалися в 66,0,0% в ОГ. Вогнищевий фіброз строми ендометрія охоплював значні ділянки у переважної більшості жінок ОГ і становили 93,0% ($p < 0,01$).

У жінок КГ ця ознака зустрічалася у 25,0%, але спостерігалися поодинокі ділянки таких змін і лише в базальній зоні ($p < 0,001$), що, ймовірно, можна вважати варіантом норми або проявом вторинних фіброзних реакцій у відповідь на раніше виконаний медикаментозний аборт.

При ХЕ спостерігалися склеротичні зміни стінок спіральних артерій, що було характерно для 40,0% пацієнток ОГ. Виявлення даної морфологічної ознаки відзначено у когорті КГ у 15,0%. У всіх спостереженнях ця ознака зустрічалася серед пацієнток, які мали в анамнезі фізіологічні пологи.

Невідповідність будови ендометрія фазі менструального циклу (дисхроноз проліферації залозистого епітелію) фіксували у досліджуваних групах за рахунок зміни залозистого компонента ендометрія. Ця морфологічна ознака зустрічалася в ОГ у 94,0% та у кожної п'ятої пацієнтки КГ – 20,0% ($p < 0,001$).

Водночас слід зазначити, що в ОГ дослідження явища дисхронозу за залозистим компонентом спостерігалося дифузно у всьому зразку ендометрія. У КГ ці зміни мали вогнищевий характер і були зосереджені переважно в базальному шарі ендометрія, де також виявлялися фібротичні зміни строми.

За сукупністю морфологічних ознак ХЕ були виділені повна і неповна морфологічні форми. У жінок ОГ повна морфологічна форма ХЕ зустрічалася у 19,0%, неповна морфологічна форма ХЕ – у 81,0% (χ^2 107,018; $p < 0,001$). У пацієнток КГ поєднання ознак, притаманних ХЕ, не виявлено. Морфологічне дослідження з урахуванням макротипів ХЕ засвідчило, що гіперпластичний тип у когорті жінок з ХЕ було виявлено у третини жінок – 36,0% При гіпопластичному типі ХЕ переважав вогнищевий фіброз строми ендометрія без статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) (табл. 2).

При ХЕ без ознак гіпер- та гіпоплазії у пацієнток ОГ частіше зустрічався склероз судин та невідповідність будови ендометрія стадії менструального циклу. Під час оцінювання судинного компонента у досліджуваних групах як у поверхневих відді-

Таблиця 2

Морфологічні ознаки гіперплазії у обстежених жінок (абс.число,%)

Морфологічні ознаки	Основна група (ОГ), n=100	Контрольна група (КГ), n=40
Осередкова проста залізиста гіперплазія ендометрія	16/16,0	0/0,0
Залозисто-фіброзні поліпи ендометрія	20/20,0	0/0,0

лах, у безпосередній близькості до покривного епітелію, так і в більш глибоких шарах у великій кількості визначали повнокровні звивисті судини зі склерозом стінки.

Для проведення кореляційного аналізу між виявленими морфологічними ознаками ХЕ був сформований загальний варіаційний ряд із показників обстеження пацієнток усіх груп. При ХЕ внаслідок підвищення рівня інфільтрації лімфоїдними елементами строми ендометрія формується несприятливе мікрооточення – фібротична реакція строми, ймовірно, обумовлена цитокиновим каскадом, що формується. Такі зміни знайшли своє підтвердження у кореляційному аналізі ($r=0,69$; $p<0,05$) з виявленням помірної позитивної кореляції.

Під час діагностики ХЕ були отримані дані щодо специфічності, чутливості та загальної точності морфологічного методу дослідження, а саме: специфічність методу становила 98,0%, чутливість – 98,0%, загальна точність методу – 98%.

ВИСНОВКИ

Проведене морфологічне дослідження ендометрія у пацієнток з безпліддям на тлі ХЕ продемонструвало, що запальні зміни у тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу, а саме: наявність плазматичних клітин, фіброз строми, склероз стінок судин. Специфічність морфологічного методу дослідження ендометрія становила 98,0%, чутливість – 98,0%, загальна точність методу – 98,0%.

Morphological features of erdometrium for women with reproductive losses on a background chronic endometritis
O. M. Susidko

The objective: analysis to investigate the morphological features of endometrium in patients without aphids with chronic endometritis.

Materials and methods. Conducted a prospective investigation in women with a history of chronic endometritis and infertility. The main group - 100 women of reproductive age with chronic endometritis, the control group - 40 women of reproductive age, with supra-temporal menstruation, with a medical history of history of pregnancy and childbirth.

To study the morphological characteristics of endometrium in patients with chronic endometritis, an assessment of the results of endometrial biopsy, viconanization on the 5th-7th day of the menstrual cycle was carried out using an additional aspiration curette Pipelle de Cornier (France). Statistically significant differences were taken as $p<0.05$.

Results. Pathomorphological examination of the endometrium revealed characteristic signs of chronic inflammation - the presence of a large number of plasma cells in the stroma of the endometrium, lymphoid infiltrates near blood vessels and the mouth of glands, unevenly

expressed fibrosis of the stroma, sclerotic changes in the walls of spiral arteries. All examinees had two or more morphological signs of chronic endometritis.

The most common morphological sign of chronic endometritis in the main group was inflammatory infiltrates, consisting mainly of lymphoid elements, which occurred in 94.0%, respectively, and were absent in patients of the control group ($p < 0.001$). Focal fibrosis of the endometrial stroma covered large areas in the vast majority of women in the main group and accounted for 93.0% ($p < 0.01$). In the stroma of the endometrium, the appearance of capillary-type vessels was noted, the intensity of their development had a strong correlation with the degree of severity of inflammatory changes ($r = 0.69$; $p < 0.05$).

Conclusions. A morphological study of the endometrium in patients with infertility, against the background of chronic endometritis, shows that inflammatory changes in the tissues have clear morphological criteria, which are most pronounced on the 5-7th day of the menstrual cycle – the presence of plasma cells, stroma fibrosis, and sclerosis of the vessel walls.

Keywords: *chronic endometritis, infertility, papilloma biopsy, morphological examination of the endometrium.*

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – д-р філософії, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; лікар акушер-гінеколог «Медичний центр лікаря Ніколаєва», м. Дніпро; тел.: (067) 266-86-51. *E-mail* Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

Information about the author

Susidko Olena M. – Ph.D., department of obstetric, gynecology and perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv; doctor obstetrician-gynecologist «Medical center of doctor Nikolaev», Dnipro; tel.: (067) 266-86-51. *E-mail* Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aylamazyan EK, Tolibova HKH, Tral TH. Novi pidkhody do otsinky endometrialnoyi dysfunktsiyi. Zhurn akusherstva ta zhinochyy khvorob. 2017;66(3):8-15.
2. Kishakevych IT, Kotsabin NV, Radchenko W. Endometriy u fokusi uvahy hinekoloha: rol histeroskopiyi ta imunohistokhimiyi u diahnostytsi khronichnoho endometriytu, vybir likuvannya. Reprod endokrynol. 2017;2(34):24-7.
3. Danylyuk SV, Kiriya DH, Dovha OV, Oliynyk AYE. Patohistologichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti endometriya pry khronichnomu endometriti u zhinok z bezplodiyem (ohlyad literatury). Visn. probl. biol med. 2020;(4):13-7.
4. Kolmyk VA, Kutushova HF, Nasyrov RA. Histologichna ta imunohistokhimichna veryfikatsiya khronichnoho endometriytu u patsiyentok iz obtyazhenym akushers'kym anamnezom. Klin eksperymental morfol. 2017;(3):29-32.
5. Kozyreva YEV, Davidiyan LYU. Immunogistokhimicheskiye osobennosti khronicheskogo endometrita pri besplodii i nevyynashivani beremennosti (obzor literatury). Izvestiya vyssh. ucheb. zavedeniy. 2015;36(4):124-36.
6. Radzinsky VYE, Petrov YUA, Polina ML. Khronichnyy endometriyt: suchasni nyuansy. Kubansky nauk med visn. 2017;(5):69-74.
7. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2014;72(4):386-91. doi: 10.1111/aji.12277.
8. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2011;66(5):410-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
9. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol. 2010;23(8):1136-46. doi: 10.1038/modpathol.2010.98.
10. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? Fertil Steril. 2021;115(6):1443-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.023.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductive medicine:** from research to practice

11. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
12. Davydova AA, Sulima AN, Rybalka AN, Vorona W. Immunohistokhimichni markery u suchasnyy diagnostytsi khronichnoho endometrytu u zhink z bahatorazovymy nevdaylmy implantatsiyamy. *Krymsky zhurn eksperymental ta klin med*. 2017;7(3):86-90.
13. Kohan YEA, Demura TA, Vodyanyy VYA, Shurshalina AV. Molekulyarni ta morfolohichni aspekty porushen retseptyvnosti endometriyu pry khronichnomu endometryti. *Arkh patolohiyi*. 2012;(3):15-7.
14. Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1127-32. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035.
15. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi CP. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116-21. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
16. Wilkens J, Male V, Ghazal P, Forster T, Gibson DA, Williams ARW, et al. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil. *J Immunol*. 2013;191(5):2226-35. doi: 10.4049/jimmunol.1300958.
17. Shylov A, Mnikhovych M, Luchynin St, Vasin I, Snihur S, Kazantseva HP, ta in. Patomorfologichna ta imunomorfologichna kharakterystyka khronichnoho endometrytu. *Visnyk novykh medychnykh tekhnolohiy. Elektronne vydannya*. 2018;12(4):65-70.
18. Puente, E., Alonso, L., Laganà, A. S., Ghezzi, F., Casarin, J., & Carugno, J. (2020). Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *International journal of fertility & sterility*, 13(4), 250.
19. Ellinidi VN, Khromov-Borysov NN, Lyamina AV, Suvorova IYU, Feoktystiv AA, Aleksanin SS. Diahnostychna informatyvnist' vyznachennya plazmatychnykh klityn histolohichnym ta imunohistokhimichnym metodamy pry vstanovlenni diahnozu khronichnoho endometrytu: porivnyal'nyy analiz. *Medline. ru. Ros biomed zhurn*. 2019;20(2):349-62.
20. Mintser AP. Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;3:41-5.
21. Lang TA, Sesik M. *Kak opisyivat statistiku v meditsine : rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. Moskva: Prakticheskaya Meditsina; 2011. 480 p.