

Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриу у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук

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

Мета дослідження: аналіз морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у пацієнток із хронічним ендометритом після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження у жінок із хронічним ендометритом в анамнезі на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA-IVF» за період з 2019 до 2021 р. До І групи увійшли 55 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами застосування ДРТ, до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності, які готуються до програм замінного материнства або є донорами ооцитів.

Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрія у пацієнток із хронічним ендометритом проведено оцінювання результатів біопсії ендометрія, виконане на 5–7-й та 19–21-й дні менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки пайпель. Для імуноморфологічного дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону використовували імунопероксидазний метод із застосуванням первинних специфічних моноклональних антитіл. Статистично значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$.

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

При ХЕ відзначено збільшення у залозах та стромі ендометрія кількості макрофагів та моноцитів – $31,3 \pm 2,9$ % проти $2,3 \pm 0,1$ % у КГ ($p < 0,05$). Виявлено збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та стромі ендометрія на 5–7-й день менструального циклу у пацієнток І групи порівняно з аналогічними показниками фази секреції у КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19–21-й день менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі у покривному та залозистому епітелії ендометрія. Це характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайове стояння хроматину, поява каріорексису та каріопікнозу.

У стромі ендометрія відзначали появу судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін ($r = 0,74$; $p < 0,05$). Визначення рецепторів прогестерону виявило переважно зниження рівня експресії у залозах як порівняно із показниками здорових жінок, так і у фазі секреції порівняно з фазою проліферації – $H\text{-score } 145,5 \pm 7,7$ у фазу проліферації проти $H\text{-score } 55,5 \pm 10,4$ у фазу секреції ($p < 0,05$).

Висновки. Імуноморфологічне дослідження ендометрія у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриу свідчить, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу, – наявність плазматичних клітин, фіброз стромі, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону. Ці морфологічні та імуногістохімічні зміни зберігаються у секреторній фазі менструального циклу з найбільш значущими проявами у вигляді зниження рівня рецепторів прогестерону.

Ключові слова: хронічний ендометрит, допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, пайпель-біопсія, імуноморфологічне дослідження, ендометрій.

Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies

T.G. Romanenko, A.D. Haiduk

The objective: to analyze the morphological and immunohistochemical features of the endometrium in the patients with chronic endometritis after unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. A prospective study was conducted in women with a history of chronic endometritis on the basis of the Medical Center LLC "ISIDA-IVF" for the period from 2019 to 2021. The I group included 55 women of reproductive age with chronic endometritis and repeated unsuccessful attempts of ART, the control group (CG) – 40 women of reproductive age without fertility disorders who are preparing for the replacement motherhood programs or who are oocyte donors. The results of the endometrial biopsy performed on the 5–7th and 19th–21st days of the menstrual cycle using a pipelle aspiration curette were studied for the assessment of the immunomorphological characteristics of the endometrium in the patients with chronic endometritis. The immunoperoxidase method with primary specific monoclonal antibodies was used for the immunomorphological study of estrogen and progesterone receptors. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. Pathomorphological study of the endometrium revealed characteristic signs of chronic inflammation – the presence of a large number of plasma cells in the endometrium stroma, lymphoid infiltrates near the blood vessels and the gland orifices, unevenly expressed stroma fibrosis, sclerotic changes in the walls of spiral arteries. All examined persons had two or more morphological signs of chronic endometritis (CE).

An increase number of macrophages and monocytes in the endometrium glands and stroma was found by CE – 31.3 ± 2.9 % versus 2.3 ± 0.1 % in CG ($p < 0.05$). An increase proliferative activity of epithelium cells of the endometrium glands and stroma on the 5-7th day of the menstrual cycle in patients in the I group compared to similar indicators of the secretion phase in CG was determined. The proliferation of glandular and stromal cells, detected on the 19th–21st days of the menstrual cycle, had the intensification of the programmed cell death process in the covering and glandular epithelium of the endometrium. This was characterized by the structural changes in the cell nuclei – the marginal state of chromatin, the appearance of karyorrhexis and karyopyknosis.

In the endometrium stroma the presence of capillary-type vessels was found, the intensity of their development had a strong correlation with the degree of severity of the inflammatory changes ($r = 0.74$; $p < 0.05$). During the study of progesterone receptors mainly a decrease of the level of expression in the glands both compared to the indicators of healthy women and in the secretion phase compared to the proliferation phase - H-score 145.5 ± 7.7 was found, in the proliferation phase versus H-score 55.5 ± 10.4 in the secretion phase ($p < 0.05$).

Conclusions. Immunomorphological study of the endometrium in patients with chronic endometritis after unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies demonstrates that the 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, sclerosis vessel walls, decrease of the estrogen and progesterone level receptors. These morphological and immunohistochemical changes persist in the secretory phase of the menstrual cycle with the most significant manifestations in the form of a decrease in the level of progesterone receptors.

Keywords: chronic endometritis, assisted reproductive technologies, failed attempts, pipelle biopsy, immunomorphological study, endometrium.

Иммунорфологические признаки хронического эндометрита у пациенток после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук

Цель исследования: анализ морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе на базе Медицинского центра ООО «ISIDA-IVF» за период с 2019 по 2021 г. В I группу вошли 55 женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и повторными неудачными попытками применения (ВРТ), в контрольную группу (КГ) – 40 женщин репродуктивного возраста без нарушения фертильности, которые готовятся к программам заменяемого материнства или являются донорами ооцитов.

Для изучения иммуноморфологической характеристики эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом проведена оценка результатов биопсии эндометрия, выполненная на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла с помощью аспирационной кюретки пайпель. Для иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона применяли иммунопероксидазный метод с использованием первичных специфических моноклональных антител. Статистически значимыми считали расхождения при $p < 0,05$.

Результаты. Патоморфологическое исследование эндометрия выявило характерные признаки хронического воспаления – наличие большого количества плазматических клеток в строме эндометрия, лимфоидных инфильтратов вблизи кровеносных сосудов и устья желез, неравномерно выраженный фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. У всех обследованных отмечали два и более морфологических признака хронического эндометрита (ХЭ).

При ХЭ отмечено увеличение в железах и строме эндометрия числа макрофагов и моноцитов – $31,3 \pm 2,9$ % против $2,3 \pm 0,1$ % в КГ ($p < 0,05$). Выявлено увеличение пролиферативной активности клеток эпителия желез и стромы эндометрия на 5–7-й день менструального цикла у пациенток I группы по сравнению с аналогичными показателями фазы секреции в КГ. Пролiferация железистых и стромальных клеток, выявленная в 19–21-й дни менструального цикла, сопровождалась интенсификацией процессов программируемой клеточной гибели в покровном и железистом эпителии эндометрия. Это характеризовалось структурными изменениями клеток – краевое стояние хроматина, появление кариорексиса и кариопикноза.

В строме эндометрия отмечали появление сосудов капиллярного типа, интенсивность развития которых имела сильную корреляционную связь со степенью выраженности воспалительных изменений ($r = 0,74$; $p < 0,05$). Определение рецепторов прогестерона выявило преимущественно снижение уровня экспрессии в железах как по сравнению с показателями здоровых женщин, так и в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации – H-score $145,5 \pm 7,7$ в фазу пролиферации против H-score $55,5 \pm 10,4$ в фазу секреции ($p < 0,05$).

Выводы. Иммуноморфологическое исследование эндометрия у пациенток после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий на фоне хронического эндометрита показывает, что воспалительные изменения в тканях имеют четкие морфологические критерии, наиболее выраженные на 5–7-й день менструального цикла, – наличие плазматических клеток, фиброз стромы, стенок сосудов, снижение уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона. Эти морфологические и иммуногистохимические изменения сохраняются в секреторной фазе менструального цикла с наиболее значимыми проявлениями в виде снижения уровня рецепторов прогестерона.

Ключевые слова: хронический эндометрит, вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, пайпель-биопсия, иммуноморфологическое исследование, эндометрий.

«Золотий стандарт» діагностики хронічного ендометриту (ХЕ) – патоморфологічне дослідження тканин ендометрія. Ендометрій є «дзеркалом», що відбиває патологічні процеси, які відбуваються в органах малого таза при їхніх запальних захворюваннях. Труднощі діагностики ХЕ пов'язані з необхідністю морфологічного підтвердження діагнозу [1–3]. На зміну вишкрібання порожнини матки, що вимагає госпіталізації у стаціонар, прийшов менш травматичний метод діагностики – аспіраційна біопсія ендометрія, яку можна проводити в амбулаторних умовах. При цьому діагностична точність цього дослідження відповідає 85–98% [4, 5].

Можливість використання цього простого у виконанні та високоінформативного методу дослідження ендометрія значно підвищує перспективи діагностичного пошуку щодо виявлення хронічного ендометриту на поліклінічному етапі обстеження. На думку низки авторів, немає чіткого розподілення між гострим і хронічним запаленням в ендометрії. Це пов'язано з тим, що у морфологічному дослідженні запальні інфільтрати зазвичай схожі за складом. Також, на думку низки авторів, на сьогодні велика кількість ХЕ перебігає з відсутністю класичних ознак при гістологічному дослідженні. Це пов'язано з широким використанням антибактеріальних препаратів.

Сформульовані такі гістологічні ознаки ХЕ:

- наявність запальних інфільтратів, що розташовуються частіше вогнищево і мають вигляд «лімфоїдних фолікулів», які складаються з лімфоцитів та макрофагів;
- розвиток за рахунок гіперплазії актинових міофібрил гладком'язових клітин;
- наявність склеротичних змін стінок спіральних артерій;
- вогнищевий фіброз строми [6].

Досить часто у гістологічному препараті виявляють лише одну-дві ознаки з перерахованих вище загально-визначних критеріїв («неповна морфологічна картина ХЕ»), що викликає великі труднощі у встановленні діагнозу. Для верифікації діагнозу ХЕ необхідно два та більше морфологічних критеріїв захворювання. У разі виявлення однієї з морфологічних ознак необхідно враховувати результати комплексного обстеження – дані анамнезу, клінічні прояви захворювання, результати мікробіологічного тестування [7–14].

Сьогодні велика увага у діагностиці ХЕ приділяється імуногістохімії. Незважаючи на те що велику увагу також приділяють проблемі ендометріальної дисфункції, не розроблено єдиного алгоритму імуногістохімічної діагностики ХЕ. Ендометрій багатий на різноманітні імунокомпетентні клітини. За даними літератури, для ХЕ характерно збільшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14+) і NK-клітин (CD56+) у проліферативну фазу, а також підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) [15–19].

Більшість морфологів збігаються в думці, що для верифікації ХЕ обов'язковим є виявлення плазматичних клітин, які не виявляють у здоровій тканині ендометрія. Уперше плазматичні клітини у стромі ендометрія як ознака ХЕ були описані у 1908 р. Серед гістологічних ознак ХЕ наявність стромального інфільтрату

плазматичних клітин в ендометрії – найспецифічніша та найчутливіша ознака. Основою гістологічної верифікації ХЕ слід вважати запальну інфільтрацію, що складається з лімфоцитів, макрофагів та плазматичних клітин, грануляційних композитів у стромі ендометрія. Ведуться гострі дискусії про гістофізіологічні особливості ендометрія.

Багато авторів вважають, що наявність CD138 у біоптатах ендометрія є основним критерієм для встановлення діагнозу ХЕ, при цьому підкреслюється, що іноді достатньо мінімум двох клітин у полі зору (при збільшенні 400). Низка вчених дійшли думки, що визначення CD138 як маркера плазматичної клітини слід вважати «золотим стандартом» діагностики ХЕ. Специфічність та чутливість ідентифікації плазматичних клітин становлять 65% та 78% відповідно [19].

Доведено, що при визначенні ІГХ-методом наявності маркера плазматичних клітин (CD138) у пацієнток з ХЕ його виявлення становило 100%, у той час як при використанні світлової мікроскопії цей показник становив 68%. Унаслідок хронічного запального процесу в ендометрії відбувається порушення його рецептивності до стероїдних гормонів. Як правило, це проявляється у значному посиленні експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (у 2 рази); при цьому експресія рецепторів до прогестерону більш виражена, ніж до естрогену. Отже, при ХЕ співвідношення E_2/P в епітелії становить 0,97 (у нормі – 1,42), E_2/P у стромі – 0,41 (у нормі – 0,58) [20–22].

З цього виходить, що хронічний запальний процес значно змінює функціональний потенціал тканини. Ураховуючи складність будови та здатність до циклічної трансформації, в ендометрії такі зміни особливо виражені та складні для корекції. При цьому рецептивність ендометрія складається з багатьох факторів, кожен з яких вимагає оцінювання. Патогенетично обґрунтована прегравідарна підготовка жінок у програмі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі ХЕ дозволить відновити структуру та функціональну активність ендометрія та нівелювати фактори, що перешкоджають настанню та нормальному розвитку вагітності.

Мета дослідження: аналіз морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у пацієнток з ХЕ після невдалих спроб застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження у жінок із ХЕ в анамнезі на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA – IVF» у 2019–2021 рр. До І групи залучено 55 жінок репродуктивного віку з ХЕ і повторними невдалими спробами застосування ДРТ, до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності, які готуються до програм замінного материнства або є донорами ооцитів.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA – IVF» у 2019–2021 рр., Медичній лабораторії CDS м. Київ, на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗУ імені П.Л.Шупика (зав. кафедри проф. О.О. Дядик).

Морфологічні ознаки хронічного ендометриту, M±m

Ознака	I група, n=55	КГ, n=40
Лімфоплазмоцитарна інфільтрація	54,2±5,2*	7,6±3,5
Лімфоїдна інфільтрація	35,3±6,5*	0
Фіброз строми	48,4±6,9*	3,3±3,3
Зміни у судинах мікроциркуляторного русла	38,0±6,6*	0

Примітка. * – Статистична значущість відмінностей між I групою та КГ; $p < 0,05$.

Патоморфологічне дослідження ендометрія виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровеносних судин та устів залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначали дві та більше морфологічних ознак ХЕ (табл. 1).

Під час морфологічного дослідження завжди в ендометрії виявляли різного ступеня вираженості скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластами. Лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати частіше розташовувалися локально навколо залоз та судин або дифузно у базальному та функціональному шарах ендометрія. У пацієнток з ХЕ фіксували збільшення кількості макрофагів та моноцитів, які представлені як у залозистих структурах ендометрія, так і у стромі. При ХЕ відзначено збільшення у залозах та стромі ендометрія числа макрофагів та моноцитів – $31,3 \pm 2,9\%$ проти $2,3 \pm 0,1\%$ у контролі ($p < 0,05$).

У стромі ендометрія, навколо спіральних артерій та у базальних відділах, відзначали виражені склеротичні зміни з накопиченням колагену (рис. 1 а, б).

Необхідно відзначити збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та строми ендометрія на 5–7-й день менструального циклу у пацієнток I групи порівняно з аналогічними показниками фази секреції у КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19–21-й день менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі у покривному та залозистому епітелії ендометрія. Це характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайовим стоянням хроматину, появою каріорексису та каріопікнозу.

Максимальна вираженість цих змін у II фазу менструального циклу була значно меншою, ніж їхня максимальна вираженість у I фазу менструального циклу, та визначалася на базальному рівні у КГ. У стромі ендометрія відзначали появу судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін – $r = 0,74$; $p < 0,05$ (рис. 2 а, б).

Наявність в ендометрії комплексу клітин, що опосередковують механізми імунної відповіді, – плазматичні клітини, макрофаги, лімфоцити, фібробласти, наявність внутрішньоядерних включень у покривному та залозистому епітелії, патогномонічних для вірусних

Матеріалом для дослідження були біоптати ендометрія, 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, що складаються в основному з лімфоїдних елементів із включенням макрофагів і еозинофілів та локалізованих частіше навколо залоз та кровеносних судин;
- наявність лімфоїдних фолікулів у функціональному шарі ендометрія, а також плазматичних клітин у складі лімфоїдних фолікулів;
- наявність плазматичних клітин у запальних інфільтратах;
- вогнище фібрування строми ендометрія;
- склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

Для імуноморфологічного дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону використовували імунопероксидазний метод із застосуванням первинних специфічних моноклональних антитіл (виробництво ДАКО, Данія, Німеччина, Lab Vision, США) до естрогенового рецептора (ER, клон 1D5), прогестеронового рецептора (PgR, клон 3). Для оцінювання експресії рецепторів естрогену та прогестерону використовували кількісний метод з підрахунком Histochemical score (HS) за формулою:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

де а – частка слабо забарвлених ядер клітин, %;

б – частка помірно забарвлених ядер клітин, %;

с – частка сильно забарвлених ядер клітин, %.

Ступінь вираженості експресії до естрогену та прогестерону розцінювали так: 0–10 балів – відсутність експресії, 11–100 балів – слабка експресія, 101–200 балів – помірна експресія, 201–300 балів – виражена експресія (розроблено McCarty та співавт., 1985).

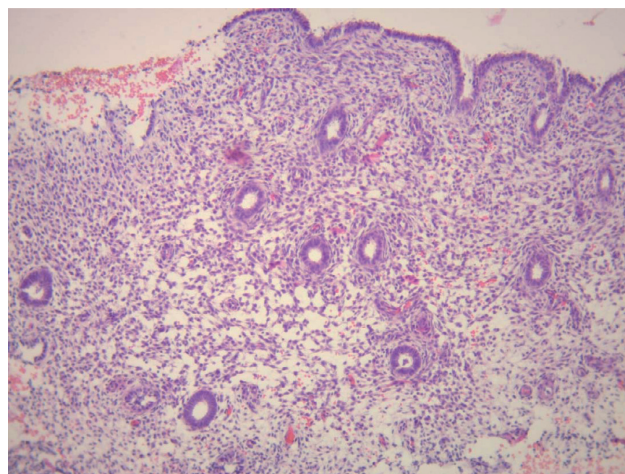
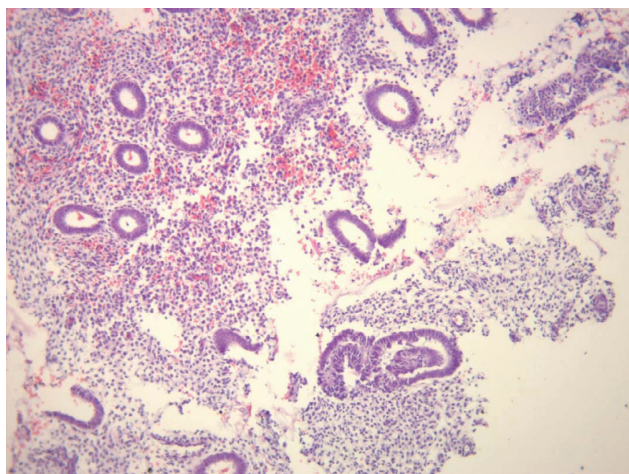
Після проведення імунопероксидазної реакції гістологічні препарати дофарбовували гематоксиліном, вивчали та фотографували, використовуючи світловий мікроскоп DM-LB (Leica, Німеччина) з цифровою фотокамерою Olympus (Японія).

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [23–25].

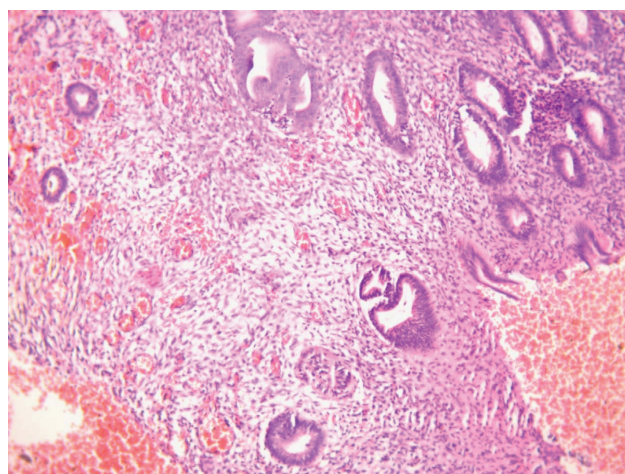
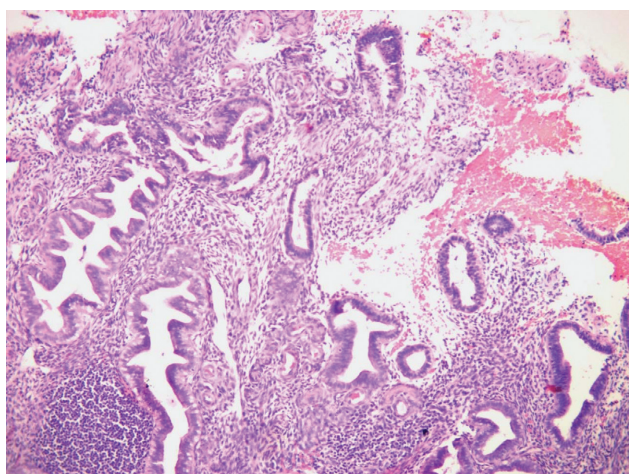
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у даній роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імуноморфологічне дослідження ендометрія є невід'ємною частиною стандарту обстеження пацієнток із ХЕ. Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрія у хворих на ХЕ проведено оцінювання результатів біопсії ендометрія, на 5–7-й та 19–21-й дні менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки пайпель.



а
б
Рис. 1 (а, б). Дифузна запальна лейкоцитарна інфільтрація ендометрія, розлад мікроциркуляції, крововиливи. $\times 200$



а
б
Рис. 2 (а, б). Склероз строми ендометрія з помірно запальною інфільтрацією. $\times 200$

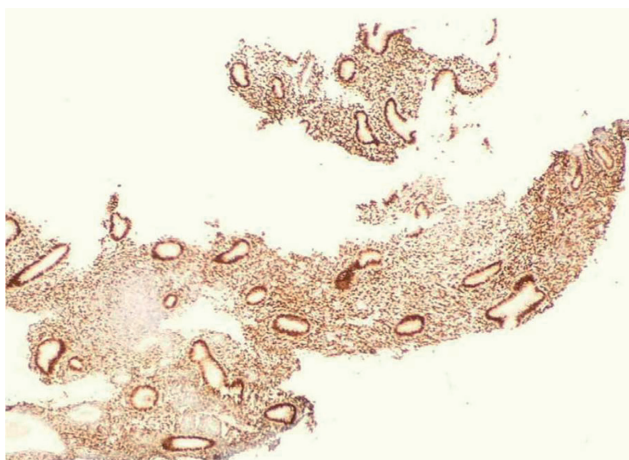


Рис. 3. Помірна експресія ER у клітинах епітелія, строми та екстрацелюлярному матриксі ендометрія. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до ER. $\times 200$

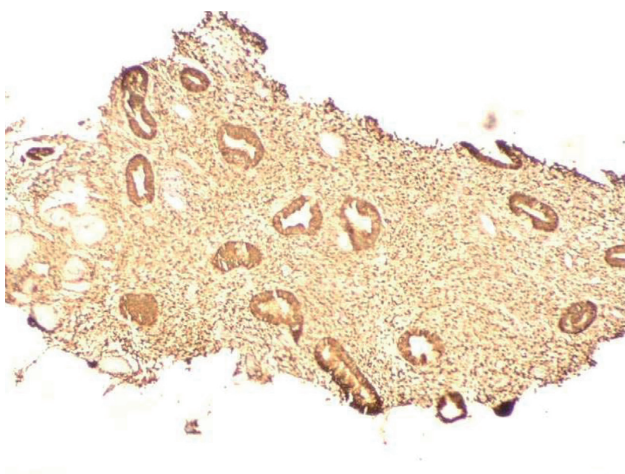


Рис. 4. Помірна експресія PgR у клітинах строми та залоз ендометрія. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до PgR. $\times 120$

Рецептори естрогенів та прогестерону в ендометрії в обстежених пацієнток залежно від фази менструального циклу

Показник, H-score	I група, n=55		КГ, n=40	
	I фаза менструального циклу	II фаза менструального циклу	I фаза менструального циклу	II фаза менструального циклу
ER, залози	126,0±11,5* **	100,0±6,5*	162,2±10,4	140,4±9,2
ER, строма	138,8±9,0* **	103,7±7,4*	171,0±9,6	159±11,5
PgR, залози	145,5±7,7* **	55,5±10,4*	194,4±17,6	188,0±9,8
PgR, строма	133,0±16,	122±16,1*	147,9±10,4	123,6±8,4

Примітки: * – статистична значущість відмінностей між I групою та КГ, $p < 0,05$; ** – статистична значущість відмінностей між I та II фазами менструального циклу у I групі, $p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно.

інфекцій, – наочно демонструють етіопатогенетичні механізми розвитку ХЕ. Це має принципове значення у комплексній терапії цієї категорії пацієнток.

У КГ вивчення пайпель-біоптатів ендометрія продемонструвало відсутність ознак ХЕ на 5–7-й день циклу.

Морфометричні дослідження ендометрія на 22–24-й день характеризувались наявністю змін, пов'язаних з фазою секреції, – хвилеподібний матковий епітелій, представлений війчастими клітинами з вираженою щітковою облямівкою та значним числом маткових залоз з наявністю функціонально активного циліндричного епітелію та великої кількості секрету; у стромі ендометрія переважала предецидуальна реакція.

Для подальшої деталізації виявлених морфологічних змін ендометрія проведено імуногістохімічне дослідження ER та PgR, вміст та співвідношення яких у поєднанні з етіологічною складовою (бактеріальна та вірусна інфекція) визначають етапність та обсяг лікувально-діагностичних заходів при проведенні передгравідарної підготовки у хворих на ХЕ. Функціональна спроможність ендометрія залежить не так від вмісту стероїдних гормонів і морфологічної структури ендометрія, як від його рецептивності, тобто кількості функціонально повноцінних рецепторів до відповідних стероїдних гормонів.

Зміни експресії ER у пацієнток з ХЕ характеризувались зниженням рівня експресії ER залоз та стромі при порівнянні з показниками КГ та при порівнянні рівня експресії у I та II фазах менструального циклу. Рівень експресії ER залоз та стромі відповідав помірним значенням – H-score 126,0±11,5 та H-score 138,8±9,0 на 5–7-й день менструального циклу та знижувався до 19–22-го дня циклу до H-score 100,0±6,5 та H-score 103,7±7,4 відповідно (табл. 2, рис. 3).

Визначення PgR виявило переважно зниження рівня експресії у залозах як порівняно з показниками здорових жінок, так і у фазу секреції порівняно з фазою проліферації. Експресія PgR характеризувалась помірним рівнем їхнього визначення у стромі та залозах – H-score 133,0±16,1 та H-score 145,5±7,7, що відрізнялося від показників КГ – H-score 147,9±10,4 та H-score 194,4±17,6 відповідно. Динаміку змін вмісту PgR протягом менструального циклу відзначали лише у залозах, вона залишалася на одному рівні у стромі та у фазу проліферації і у фазу секреції.

Так, при дослідженні PgR у стромі на 5–7-й день циклу вміст рецепторів відповідав значенням H-score 133,0±16,1 та на 19–22-й день – H-score 122,0±16,1. Значне зниження рівня експресії PgR виявляли у залозистому компоненті ендометрія залежно від фази менструального циклу – H-score 145,5±7,7 у фазу проліферації проти H-score 55,5±10,4 у фазу секреції.

Зрозуміло, що виражене зменшення кількості PgR у секреторну фазу зумовлює порушення децидуалізації ендометріальних клітин. Однак помірно виражений рівень експресії стероїдних рецепторів, коли H-score > 100,0, передбачає можливість ефективного використання у передгравідарній підготовці гормонмісних препаратів (рис. 4).

Експресія маркера плазматичних клітин (syndecan-1 – CD138) в ендометрії була виявлена у 76,4% пацієнток (n=42) I групи і не була виявлена у жодної пацієнтки КГ ($p < 0,05$).

Отже, узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок про те, що під час розроблення протоколу застосування ДРТ у пацієнток при невдалих спробах на тлі ХЕ необхідне проведення імуногістохімічного дослідження ендометрія, оскільки ні гормональне, ні сонографічне, ні навіть гістологічне дослідження не дають повного уявлення про патологічні процеси, що відбуваються в ендометрії. Тільки комплексне обстеження жінок, які страждають на ХЕ та безплідність, з урахуванням усіх компонентів діагностичного процесу дозволить визначити тактику подальшого ведення таких пацієнток.

ВИСНОВКИ

Отже, проведене імуноморфологічне дослідження ендометрія у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриу свідчить, що запальні зміни у тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз стромі, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону. Ці морфологічні зміни зберігаються у секреторній фазі менструального циклу з найбільш значущими проявами – зниження рівня рецепторів прогестерону.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Романенко Тамара Григорівна – д-р мед. наук, проф. кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 700-03-47. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0157-6223

Гайдук Анастасія Дмитрівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 009-63-29. *E-mail: haiduk.anastasiia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7242-2494

Information about the authors

Romanenko Tamara H. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel. (067) 700-03-47. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0157-6223

Haiduk Anastasiia D. – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel.: (093) 009-63-29. *E-mail: haiduk.anastasiia@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7242-2494

ПОСИЛАННЯ

- Aylamazyan EK, Tolibova HKH, Tral TH. Novi pidkhydy do otsinky endometrialnoy dysfunktsiyi. Zhurn akusherstva ta zhinchyuy khvorob. 2017;66(3):8-15.
- Khmelnitskyi OK. Patomorfologichna diahnostyka hinekologichnykh zakhvoryuvan. Sankt-Peterburh: Sotis; 1994. 480 s.
- Kishakevych IT, Kotsabin NV, Radchenko W. Endometriy u fokusi uvahy hinekolo: rol histeroskopiyyi ta imunohistokhimiyi u diahnostytsi khronichnoho endometriytu, vybir likuvannya. Reprod endokrynol. 2017;2(34):24-7.
- Danylyuk SV, Kiriya DH, Dovha OV, Olynyk AYE. Patohistologichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti endometriya pry khronichnomu endometrite u zhink z bezplodyem (ohlyad literatury). Visn. probl. biol med. 2020;(4):13-7.
- Kolmyk VA, Kutushova HF, Nasyrov RA. Histologichna ta imunohistokhimichna verifikatsiya khronichnoho endometriytu u patsiyentok iz obyazhenym akushers kym anamnezom. Klin eksperymental morfol. 2017;(3):29-32.
- Kozyreva YEV, Davidyan LYU. Imunogistokhimicheskiye osobennosti khronicheskogo endometrita pri besplodii i nevynashivani beremennosti (obzor literatury). Izvestiya vyssh. ucheb. zavedeniy. 2015;36(4):124-36.
- Radzinsky WE, Petrov YUA, Polina ML. Khronichnyy endometriy: suchasni nyuansy. Kubansky nauk med visn. 2017;(5):69-74.
- 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/aj.12277.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aj.12438.
- Davydova AA, Sulima AN, Rybalka AN, Vorona W. Imunohistokhimichni markery u suchasnyy diahnostytsi khronichnoho endometriytu u zhink z bahatorazovymy nevdaynymy implantatsiyamy. Krymsky zhurn eksperymental ta klin med. 2017;7(3):86-90.
- Kohan YEA, Demura TA, Vodyanyy VYA, Shurshalina AV. Molekulyarni ta morfologichni aspekty porushen retseptyvnosti endometriyu pry khronichnomu endometrii. Arkh patolohiyi. 2012;(3):15-7.
- 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.
- 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.
- Wilkins 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.
- Shylov A, Mnikhovych M, Luchynin St, Vasin I, Snihur S, Kazantseva HP, ta in. Patomorfologichna ta imunomorfologichna kharakterystyka khronichnoho endometriytu. Visnyk novykh medychnykh tekhnolohiy. Elektronne vydannya. 2018;12(4):65-70.
- Puente E, Alonso L, Lagana AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril. 2016;105(1):106-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
- Ellinidi VN, Khromov-Borysov NN, Lyamina AV, Suvorova IYU, Feoktystiv AA, Aleksanin SS. Diahnostychna informatyvnyy vyznachennya plazmatychnykh klifny histologichnykh ta imunohistokhimichnykh metodamy pry vstanovleni diahnozu khronichnoho endometriytu: porivnyal nny analiz. Medline. ru. Ros biomed zhurn. 2019;20(2):349-62.
- Mintser AP. Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 2010;3:41-5.
- Lang TA, Sesik M. Kak opisyvat statistiku v meditsine : rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina; 2011. 480 p.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl. Moskva: Praktika; 1998. 459 p.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2022. – Дата першого рішення 20.04.2022. – Стаття подана до друку 11.05.2022