

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-13-17

УДК 616-091.8:618.14-002.177

*Данилюк С. В., Кирия Д. Г., Долгая О. В., Олейник А. Е.*

## **ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)**

**docpathomorph@gmail.com**

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Работа выполнена на кафедре патологической анатомии ХМАПО в рамках НИР кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО: «Изучение действия патогенетических факторов повреждения репродуктивной системы женщин на структуру перинатальных потерь и гинекологическую заболеваемость и разработка новых терапевтических мероприятий, направленных на сохранение здоровья нации» (№ государственной регистрации 0111U002865).

Вопросы бесплодия продолжают сохранять свою актуальность и статус наиболее приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии в связи со стабильно высокой частотой в мировой популяции и значительной распространенностью. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота бесплодия в различных странах мира колеблется от 8 до 18%. По оценке специалистов, в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-18%, в Канаде – 17%, в Австралии – 15,4%. Доля бесплодных браков на территории Украины колеблется от 8 – 17,5% и не имеет тенденции к снижению [1].

Лидирующее место среди причин маточного фактора бесплодия занимают хронические воспалительные процессы в эндометрии [2,3,4,5,6,7]. Хронический эндометрит (ХЭ) является клинко-морфологическим синдромом, инициированным зачастую инфекционным агентом, развивающимся в результате самоподдерживающегося патологического процесса, в основе которого лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов; характеризуется развитием стойких анатомических и функциональных изменений в железистом эпителии матки с нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [8,9,10,11,12,13].

Петров Ю.А. с соавторами [14] считает, что инициирующим фактором хронического воспаления слизистой оболочки матки является возбудитель, который с течением времени элиминируется из ткани эндометрия, но длительной персистенцией стимулирует иммунную систему. Вследствие всего упомянутого активируется аутоиммунный процесс в эндометрии, который вызывает вторичное повреждение внутренней оболочки матки. Если возбудителем ХЭ в конкретном случае является представитель условно-патогенной флоры, то из-за длительной персистенции в организме женщины они имеют перекрестные антигены с тканевыми антигенами хозяина, что приводит к аутоиммунным процессам в организме [15,16].

Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фиброзные спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности [17].

Изменения в структуре слизистой оболочки матки, препятствующие нормальной имплантации и плацентации, невозможно оценить только лишь на основании клинко-лабораторных данных. Поэтому обязательным этапом диагностики заболевания является морфологическое исследование эндометрия. Диагностическое выскабливание производят в среднюю и позднюю фазу пролиферации, на 7-11 день менструального цикла, когда в строме эндометрия отмечается наименьшее количество иммунокомпетентных клеток.

Морфологическим субстратом ХЭ являются лимфоидные инфильтраты в строме эндометрия, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. По данным большинства авторов общепринятыми критериями морфологической диагностики заболевания являются [18]:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты.

2. Наличие плазматических клеток.

3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки.

4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике. Различия в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью за-

болевания, наличием обострений и степенью их выраженности.

С морфологическими маркерами ХЭ коррелирует вторичная активация аутоиммунных реакций, что сопровождается гиперпродукцией аутоантител к коллагену, ДНК, хорионическому гонадотропину человека и инсулину, изменением численности больших гранулярных лимфоцитов, макрофагов, сниженной продукцией стероидных гормонов и факторов роста, высоким индексом резистентности кровотока в эндометрии [19]. Информация по этим параметрам имеет значительную практическую и научную ценность, но ее получение едва ли осуществимо с использованием рутинных гистологических методик. Большинство исследователей «золотым стандартом» диагностики ХЭ считают иммуногистохимическое исследование (ИГХ) тканевых биоптатов эндометрия [20].

ИГХ-метод позволяет прежде всего произвести количественный и качественный анализ иммунокомпетентных клеток для установления характера и степени выраженности ХЭ, а по динамике изменения изучаемых параметров оценить эффективность проводимой терапии. Для этого используются кластеры дифференцировки (CD) Т-лимфоцитов CD3 с их субпопуляциями Т-хелперов CD4 и Т-супрессоров CD8, являющимися патогномоничными для аутоиммунного ХЭ; В-лимфоцитов CD20 и плазматических клеток CD138 (ХЭ инфекционной этиологии); натуральных киллеров (NK) CD56; макрофагов CD68 [21].

Среди иммунологических факторов решающую роль в успешной имплантации играют естественные киллеры – CD56+ NK-клетки. NK-клетки обладают цитотоксической активностью, которую во время нормальной беременности снижают молекулы локуса HLA-G, что происходит вследствие повышенной концентрации прогестерона. NK-клетки синтезируют и выделяют интерферон, который необходим для трансформации маточных сосудов во время нормальной беременности. Т-хелперы второго порядка выделяют 3, 4 и 10 интерлейкины, которые выполняют регулируемую функцию [14].

В условиях ХЭ уменьшается число рецепторов прогестерона, вследствие этого возрастает количество цитотоксических лимфоцитов. Таким способом индуцируется иммунный ответ, направленный на эмбрион, который осуществляется лимфокин-активированными киллерами. Увеличивается количество цитокинов, усиливающих воспаление, далее происходит активация протромбиназы, что в свою очередь приводит к нарушению кровообращения в участке, где протекает воспалительный процесс. В совокупности все эти факторы могут приводить к выкидышам или же к развитию в последующем плацентарной недостаточности.

Известно, что децидуальные клетки принимают участие в обеспечении питания эмбриона, предотвращении иммунологического отторжения, продукции гормонов и осуществлении местного гомеостаза, а также являются основным источником компонентов внеклеточного матрикса, в частности, гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает достаточный уровень гидратации тканей и создает благоприятную среду для благополучного течения беременности. CD44 – основной рецептор гиалуро-

новой кислоты на клеточной поверхности, который экспрессируется децидуальными клетками стромы эндометрия в течение менструального цикла и во время беременности [22]. Уровень экспрессии CD44 в строме эндометрия пациенток с невынашиванием беременности значимо ниже, чем при физиологической беременности [23].

Доминирующими гормональными модуляторами созревания эндометрия являются прогестерон [PR] и эстрогены [ER], эффективность действия которых зависит от уровня рецепторов PR и ER, экспрессируемых клетками стромы и эпителия эндометрия. Диагностическое выскабливание полости матки должно производиться в секреторную фазу цикла, а именно на 19-23 день в период «окна имплантации», поскольку оценка рецептивности эндометрия в пролиферативную фазу не является гарантией полноценности второй фазы цикла [4,9], ответственной за наступление беременности.

На ультраструктурном уровне полноценной секреторной трансформации эндометрия соответствуют снижение экспрессии ER в железах и строме слизистой тела матки, низкая экспрессия PR в эндометриальных железах, высокая экспрессия PR в строме эндометрия [16,18,19]. Большинство авторов отмечено, что на фоне ХЭ наблюдается снижение индекса экспрессии ER и PR рецепторов, что свидетельствует о нарушении синтеза соответствующих рецепторов железистых и стромальных клеток. Следовательно, эндометрий при хроническом воспалении становится слабо восприимчив к ER и PR [24].

Важным показателем полноценности функциональных изменений в эндометрии является пролиферативная активность эндометрия, основным маркером которой является белок Ki-67. Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2), но отсутствует в фазе покоя (G0) [25]. Экспрессия Ki 67 повышается под влиянием эстрогена и снижается под действием прогестерона и в норме тесно коррелирует с экспрессией эстрогена и прогестерона. Известны некоторые особенности экспрессии белка Ki-67 в эндометрии при поликистозе яичников и при гиперпластических процессах эндометрия, однако систематические сведения о пролиферативной активности в эндометрии при бесплодии, его различных формах и факторах отсутствуют.

При хроническом воспалении в эндометрии наблюдаются сосудистые изменения, которые приводят к ишемии. Развиваются склероз сосудистой стенки и склеротические процессы вокруг спиральных артерий. Из-за персистенции инфекции повреждаются эндотелиоциты, изменяются коагуляционные свойства крови, запускается процесс образования тромбов [26]. Также у женщин с хроническим эндометритом уменьшается количество капилляров, меняется конфигурация сосудов – они становятся более извилистыми. Данные изменения повышают сопротивление кровотоку. CD34 – маркер мезенхимальных клеток и клеток эндотелия сосудов, который позволяет оценить как степень васкуляризации, так и выраженность фиброзирования стромы эндометрия при ХЭ.

Наиболее изученным активатором ангиогенеза, происходящего в органах репродуктивной системы женщины, является сосудистый эндотелиальный

фактор роста (VEGF) [27,28]. Ангиогенез в эндометрии осуществляется для обеспечения пролиферации и репарации эндометрия в течение менструального цикла, подготовки эндометрия к имплантации и плацентации. Изменения проницаемости сосудов в процессе менструального цикла обеспечивают превращение тонкого и плотного эндометрия в пролиферативную фазу, в толстый и отечный секреторный эндометрий [29]. Подвижки процессов ангиогенеза в эндометрии могут привести к нарушению циклической трансформации эндометрия, нарушению имплантации, самопроизвольному выкидышу. Многочисленными исследованиями установлено, что уровень VEGF в эндометрии снижен у женщин с безуспешными попытками ЭКО. Таким образом, вопрос о механизмах, контролирующих рост и проницаемость кровеносных сосудов, остается открытым.

Одним из белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, является белок p16ink4a, представляющий собой ингибитор циклинзависимых киназ. Белок участвует в опосредованном, через белок ретинобластомы (pRB), контроле клеточного цикла и переходе клетки из фазы G1 в фазу S. Наличие экспрессии данного белка в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, возможно, является не только следствием вирусного инфицирования (вирусом папилломы человека), но и инактивации рецепторов прогестерона в клетках эндометрия при хроническом эндометрите. Это обусловлено тем, что «потеря» или снижение активности рецепторов к прогестерону может привести к гиперэкспрессии циклина D1, который, в свою очередь, стимулирует продукцию p16ink4a [30].

В недавнем исследовании З.М. Гатагажевой и соавт. [31] было показано, что при ХЭ наряду с ви-

русом папилломы человека в биоптатах эндометрия часто (более 25% наблюдений) персистирует вирус Эпштейн-Барра (EBV). Выявление антител к EBV может не только в определении вирусной этиологии ХЭ, но и в коррекции таргетной терапии бесплодия.

Нарушение программируемой гибели клеток – апоптоза – на фоне протекающего в эндометрии хронического воспалительного процесса занимает значимое положение в причинах развития невынашивания беременности [11]. Так при хроническом эндометрите вирусного генеза, хламидийной инфекции нарушается процесс физиологической гибели клетки с активацией антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 [32,33].

Таким образом, данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что залогом успеха восстановления репродуктивной функции является быстрое и точное определение причины бесплодия, что возможно лишь при рациональном использовании методов диагностики и четкой преемственности между отдельными этапами обследования и лечения. Основоположающим методом верификации ХЭ, как самого важного фактора маточного бесплодия, а также методом контроля успешности его медикаментозной терапии следует считать патогистологическое исследование с применением широкой панели ИГХ-маркеров. В ИГХ-исследование эндометриальной дисфункции при ХЭ целесообразно включать оценку иммунокомпетентных клеток CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; PR и ER, маркера пролиферации ki-67, маркера стволовых клеток эндометрия CD44, сосудисто-эндотелиальных факторов CD34 и VEGF, белка p16 и EBV, как показателей инфицированности вирусом папилломы человека и вирусом Эпштейн-Барра, антиапоптотического белка Bcl-2.

## Литература

1. Tatarchuk TF, German DG, Redko NA. Novoe v diagnostike hronicheskogo endometrita. Zbirnik naukovikh prac' Asociacii akusheriv-ginekologiv Ukraini. 2014;1(2):290-3. [in Ukrainian].
2. Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(5):1127-32.
3. Zargar M, Ghafoorian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(1):116-21.
4. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60.
5. Camden AJ, Szwarc MM, Chadchan SB, DeMayo FJ, O'Malley BW, Lydon JP, et al. Growth regulation by estrogen in breast cancer 1 (GREB1) is a novel progesterone-responsive gene required for human endometrial stromal decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(9):646-53.
6. Huang JY, Yu PH, Li YC, Kuo PL. NLRP7 contributes to in vitro decidualization of endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):66.
7. Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, et al. Novel Function of a Transcription Factor WT1 in Regulating Decidualization in Human Endometrial Stromal Cells and Its Molecular Mechanism. *Endocrinology*. 2017;158(10):3696-707.
8. Tsyurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, Gzgyan AM, Kogan IY. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(2):5-15.
9. Burova NA, Zabolotneva KO, Zharkin NA. Rehabilitation of Endometrial Receptivity in Patients with Different Morphological Types of Chronic Endometritis. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health*. 2018;4(2):1-3.
10. Liu L, Huan Y, Guo Y, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019;111:1002-10.
11. Kolesnichenko AA, Petrov YA. Hronicheskij ehndometrit i nevnashivanie beremennosti. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovanij*. 2019;10(2):313-7. [in Russian].
12. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):515-21.
13. Kalugina LV, Zadorozhna TD, Yusko TI. Kliniko-morfologichni osoblivosti khronichnogo sal'pingooforitu z riznimi variantami perebigu v zhinok reproduktyvnoho viku. *Ukraynskij zhurnal Perinatologiya i Pediatriya*. 2019;4(80):16-23. [in Ukrainian].
14. Petrov YA, Alekhina AG, Blesmanovich AE. Aktual'nye nyuansy patogeneza khronicheskogo ehndometrita. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;6. Dostupno: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28155> [in Russian].
15. Vani BS, Vani R, Jijiya Bai P. Histopathological evaluation of endometrial biopsies and curetting's in abnormal uterine bleeding. *Trop J Path Micro*. 2019;5(4):190-7.
16. Rohan C, Hilary OD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biology of Reproduction*. 2019 Dec;101(6):1155-66.



17. Saxena P, Sindhu SG. Endometritis in infertility. *Fertil Sci Res.* 2018;5:41-7.
18. Kondrikov NI. *Patologiya matki. Illyustirovannoe rukovodstvo.* Moskva: Prakticheskaya medicina; 2008. 334 s. [in Russian].
19. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa MW, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(2):118-27.
20. Petrov SV, Rajkhlin NT. *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoj diagnostike opukholej cheloveka.* 4 izd., dop. i pererab. Kazan'; 2012. 624 s. [in Russian].
21. Shilov AV, Mnikhovich MV, Luchinin VV, Vasin IV, Snegur SV, Kazantseva GP, Solomatina LM. Patomorfologicheskaya i immunomorfologicheskaya kharakteristika khronicheskogo endometrita. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2018;4:65-70. [in Russian].
22. Luchko EV, Shtabinskaya TT, Basinskiy VA. *Ehkspressiya cd44 v strome ehndometriya pri nevnashivani beremennosti rannikh srokov Reprodukivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2018;9(4):447-55. [in Russian].
23. Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J, et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018 Apr;178:150-8.
24. Dorostghoal M, Ghaffari HO, Moramezi F, Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril.* 2018;12(1):37-42.
25. Arutyunyan NA, Zuev VM, Ischenko AI, Bryunin DV, Khokhlova ID, Dzhibladze TA. Evaluating the efficiency of immunohistochemical methods in diagnosis of endometrial status in women with uterine infertility. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2017;9(1):103-8.
26. Mouhayar Y, Sharara FI. G-CSF and stem cell therapy for the treatment of refractory thin lining in assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(7):831-7.
27. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):16.
28. Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II, Dankova IV, Mikhelson AA. Immunogistokhimicheskaya i morfometricheskaya ozenka tonkogo ehndometriya. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e.* 2020;1:37-42. [in Russian].
29. Aganezov SS, Ellinidi VN, Morotskaya AV, Artemyeva AS, Nyuganov AO, Aganezova NV. Osobennosti ehndometrial'noj ehkspressii lejkeniya-ingibiruyushchego faktora u zhenshchin s razlichnym ehstrogen-progesteron-reseptornym statusom ehndometriya. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia.* 2019;13(2):85-94. [in Russian].
30. Ailamazyan EK, Tolibova GK, Tral TG, Kogan IY, Kvetnov IM. Features of the expression of sex steroid hormone receptors, pro-inflammatory markers and the inhibitor of cyclin-dependent kinase p16ink4a in the endometrium in external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(3):4-11.
31. Gatagazheva ZM, Uzdanova ZKh, Gatagazheva MM, Sapralieva DO. Hronicheskij ehndometrit v praktike akushera-ginekologa. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki.* 2017;5:79-81. [in Russian].
32. Grishkina AA, Chistyakova GN, Remizova II, Dankova IV, Melkozherova OA. Morfologicheskie izmeneniya i osobennosti ehkspressii faktorov apoptoza v ehndometrii zhenshchin s besplodiem, obuslovlennym ehndometrioziem. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019;5. Dostupno: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29270> [in Russian].
33. Ukrainec RV, Korneva YS. Narushenie processa apoptoza kletok ehndometriya na fone gormonal'nogo disbalansa kak klyuchevoj faktor v razviti ehndometrioza. *Problemy ehndokrinologii.* 2019;65(2):140-4. [in Russian].

#### ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОМЕТРИТІ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Данилюк С. В., Кірія Д. Г., Долгая О. В., Олійник А. Є.

**Резюме.** В аналізі сучасних даних наукової літератури представлений актуальний погляд на проблему безпліддя у жінок. Питання безпліддя продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків в акушерстві та гінекології в зв'язку зі стабільно високою частотою у світовій популяції і значною поширеністю.

Лідуюче місце серед причин маточного фактора безпліддя займає хронічний ендометрит. Під цим захворюванням мається на увазі клініко-морфологічний синдром, який часто ініційований інфекційним агентом, розвивається в результаті самопідтримки запального процесу, в основі якого лежить порушення продукції прозапальних цитокінів, характеризується розвитком стійких анатомічних і функціональних змін в залозистому епітелії матки з порушенням нормальної циклічної трансформації і рецептивності тканини. Основоположним методом його верифікації, як найважливішого чинника маточного безпліддя, а також методом контролю успішності його медикаментозної терапії слід вважати патогістологічне дослідження. Однак класичні морфологічні методи діагностики хронічного ендометриту недосконалі і не дозволяють визначити етіологію, характер процесу, в повній мірі оцінити особливості імунної відповіді і гормонального статусу.

Більшість дослідників вважають, що оптимізація діагностики, контроль якості терапії хронічного ендометриту можливі з використанням імуногістохімічного методу. У дослідження ендометріальної дисфункції при хронічному ендометриті доцільно включати маркери імунокомпетентних клітин CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; маркери естрогену і прогестерону (ER і PR), маркера проліферації Ki-67, маркера стовбурових клітин ендометрію CD44, судинно-ендотеліальних факторів CD34 і VEGF, білка p16 і EBV, як показників інфікованості вірусом папіломи людини і вірусом Епштейн-Барра, антиапоптотичного білка Bcl -2. Така широка панель маркерів сприятиме поліпшенню діагностики та ефективності лікування хронічного ендометриту у жінок з безпліддям.

**Ключові слова:** хронічний ендометрит, безпліддя, патоморфологічні і імуногістохімічні особливості.

#### ПАТОГІСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Данилюк С. В., Кирья Д. Г., Долгая О. В., Олейник А. Е.

**Резюме.** В анализе современных данных научной литературы представлен актуальный взгляд на проблему бесплодия у женщин. Вопросы бесплодия продолжают сохранять свою актуальность и статус наиболее приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии в связи со стабильно высокой частотой в мировой популяции и значительной распространенностью.

Лидирующее место среди причин маточного фактора бесплодия занимает хронический эндометрит. Под эти заболеванием подразумевается клинико-морфологический синдром, который зачастую инициирован инфекционным агентом, развивается в результате самоподдерживающегося воспалительного процесса, в

основе которого лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов, характеризуется развитием стойких анатомических и функциональных изменений в железистом эпителии матки с нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани. Основопологающим методом его верификации, как самого важного фактора маточного бесплодия, а также методом контроля успешности его медикаментозной терапии следует считать патогистологическое исследование. Однако классические морфологические методы диагностики хронического эндометрита несовершенны и не позволяют определить этиологию, характер процесса, в полной мере оценить особенности иммунного ответа и гормонального статуса.

Большинство исследователей полагают, что оптимизация диагностики, контроль качества терапии хронического эндометрита возможны с использованием иммуногистохимического метода. В исследовании эндометриальной дисфункции при хроническом эндометрите целесообразно включать маркеры иммунокомпетентных клеток CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; маркеры эстрогена и прогестерона (ER и PR), маркера пролиферации Ki-67, маркера стволовых клеток эндометрия CD44, сосудисто-эндотелиальных факторов CD34 и VEGF, белка p16 и EBV, как показателей инфицированности вирусом папилломы человека и вирусом Эпштейн-Барра, антиапоптотического белка Bcl-2. Такая широкая панель маркеров будет способствовать улучшению диагностики и эффективности лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, патоморфологические и иммуногистохимические особенности.

#### **PATHOHISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE ENDOMETRIUM IN CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)**

**Danilyuk S. V., Kiriya D. G., Dolhaia O. V., Oliinyk A. E.**

**Abstract.** In the analysis of modern scientific literature data, an actual view of the problem of infertility in women is presented. The issues of infertility continue to remain relevant and the status of the highest priority areas in obstetrics and gynecology due to the consistently high frequency in the world population and significant prevalence.

The leading place among the causes of the uterine factor of infertility is chronic endometritis. This disease means a clinical and morphological syndrome, which is often initiated by an infectious agent, develops as a result of a self-sustaining inflammatory process, which is based on a violation of the production of pro-inflammatory cytokines, is characterized by the development of persistent anatomical and functional changes in the glandular epithelium of the uterus with disruption of normal cyclic transformation and tissue receptivity.

Histopathological examination should be considered the fundamental method of its verification as the most important factor of uterine infertility, as well as a method of monitoring the success of its drug therapy. However, classical morphological methods for diagnosing chronic endometritis are imperfect and do not allow determining the etiology, nature of the process, and fully assessing the features of the immune response and hormonal status.

Most researchers believe that optimization of diagnostics and control quality of therapy for chronic endometritis are possible using the immunohistochemical method. In the study of endometrial dysfunction in chronic endometritis, it is advisable to include markers of immunocompetent cells CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, CD56, CD68; markers of estrogen and progesterone (ER and PR), proliferation marker Ki-67, endometrial stem cell marker CD44, vascular endothelial factors CD34 and VEGF, p16 and EBV protein as indicators of infection with human papillomavirus and Epstein-Barr virus, antiapoptotic protein Bcl-2. Such a broad panel of markers will help improve the diagnosis and treatment efficacy of chronic endometritis in women with infertility.

**Key words:** chronic endometritis, infertility, pathomorphological and immunohistochemical features.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.*

*Стаття надійшла 24.10.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-17-23

УДК 616.72-002.77-085

**Ждан В. М., Волченко Г. В., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В., Хайменова Г. С.**

#### **ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

**Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)**

**fmedicine1997@gmail.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів». № державної реєстрації 0118 U004461.

З моменту широкого втілення застосування системних глюкокортикоїдів (ГК) в практику лікування важкого і часто інвалідизуючого ревматоїдного артриту (РА), багато поколінь лікарів було виховано

за принципом стриманого підходу до активного застосування ГК, головним чином, через відомий широкий спектр побічних реакцій та ускладнень [1,2]. З іншого боку, призначення ГК забезпечує досягнення швидкого контролю перебігу суглобового синдрому, надає пацієнту довгоочікуваного відпочинку від важкої симптоматики та значно поліпшує якість його життя. Крім того, домінує уявлення про ГК як засіб швидкий та потужний, але виключно симптоматичної дії, без здатності суттєво вплинути на морфофункціональний стан уражених суглобів у довгостроковій перспективі, порівняно із хворобомодифікуючими