

# Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием

С.М. Корниенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии», г. Киев

Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Проведено обследование 197 пациенток с бесплодием. Всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ), жидкостную гистероскопию (ГС) и биопсию эндометрия для изучения состояния его рецепторного аппарата. В результате исследования выявлено, что УЗИ является недостаточно информативным для диагностики состояния эндометрия и матки у данной категории пациенток: диагностические находки при ГС включали полип эндометрия – 6,1%, гиперплазию эндометрия – 4,0%, седловидную матку – 2,5%, синехии полости матки – 0,5% случаев. В целом, первичные ложноотрицательные диагнозы зафиксированы у 18,7% пациенток. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии выявило диссонанс между показателями в строме и железах: если уровень рецепторов к эстрогенам в железах и в строме у большинства пациенток был выше популяционной нормы (у 84% и 66% соответственно), то количество прогестероновых рецепторов в строме было уменьшено у 46% женщин, а в железах – увеличено у 59%.

**Ключевые слова:** бесплодие, гистероскопия, патология эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии.

Изменение социального положения женщин во многих странах мира, без сомнения, можно считать одним из значительных достижений последних лет. Получение образования, карьера, достижение определенного общественного статуса потребовали от них изменить отношение к такому важнейшему предназначению, как продолжение рода. Откладывание рождения ребенка на более поздний период жизни привело к тому, что к моменту, когда женщина решается на этот шаг, ее возможности в реализации репродуктивной функции весьма ограничены. Эта проблема имеет социальную обусловленность, так как все большее число женщин позднего репродуктивного возраста обращаются по поводу лечения бесплодия, и эта тенденция растет.

Вместе с тем, существует ряд медицинских аспектов, осложняющих деторождение в позднем возрасте, а именно: состояние соматического и гинекологического здоровья женщин, обуславливающее возможность проведения лечения, функциональное старение репродуктивной системы, плохое качество ооцитов, низкий процент достижения беременности, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка [1–3]. В связи с чем актуальным является оценка эффективности лечебных мероприятий и разработка алгоритма лечения бесплодия у этого контингента пациентов.

Традиционно под старением репродуктивной системы

понимают собственно утрату репродуктивной и менструальной функции (менопаузу), а также «перименопаузу», сопровождающуюся значительным снижением способности к деторождению. Отдельные признаки старения репродуктивной функции начинают нарастать с четвертого десятилетия жизни женщины. К ним можно отнести общее уменьшение способности к зачатию в расчете на один менструальный цикл, повышение вероятности рождения потомства с различными хромосомными аномалиями, уменьшение эффективности программ вспомогательной репродукции [3, 4].

В последние годы проблема восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста активно изучается практически во всех развитых странах мира. Однако дальнейший прогресс в решении этой важной медицинской и социальной проблемы невозможен без детального изучения состояния эндометрия, от которого зависит как наступление, так и благополучный исход беременности. В связи с этим появилось большое количество работ, посвященных изменениям эндометрия при различных формах нарушения репродуктивной функции [5–7].

Выявление этих изменений позволяет дифференцированно подходить к выбору лечебной тактики при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Изучение качества эндометрия у пациенток с бесплодием позволяет составить прогноз возможного исхода методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а в конечном счете воздействовать на повышение результативности лечения.

**Цель исследования:** изучение морфофункционального состояния эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием на этапе подготовки к ЭКО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели изучено состояние эндометрия у 197 пациенток позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) с бесплодием, которые проходили комплексное обследование в отделении диагностики и лечения бесплодного брака Донецкого регионального центра охраны материнства перед применением ВРТ.

У всех пациенток оценивали соматический, гинекологический и репродуктивный анамнез, выполняли полное обследование в соответствии с действующим приказом МЗ Украины [8]. Всем женщинам в рамках обязательного клинико-лабораторного обследования проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) тазовых органов на аппарате Medison SA-8000 EX с мультислотным датчиком. Определяли размеры и положение матки и яичников, состояние шейки матки, толщину и эхогенность эндометрия, наличие миоматозных узлов, спаечного процесса.

После полного обследования и лечения (при необходимости) выполняли жидкостную гистероскопию с последу-

Частота внутриматочной патологии в зависимости от метода исследования, n (%)

| Диагноз   | По результатам УЗИ | По результатам ГС |
|---|--------------------|-------------------|
| Полип эндометрия                                      | 104 (52,8)         | 92 (46,7)         |
| Гиперплазия эндометрия                                | 64 (32,5)          | 72 (36,5)         |
| Аденомиоз   | 34 (17,3)          | 37 (18,8)         |
| Атрофия эндометрия                                    | 0                  | 7 (3,6)           |
| Синехии   | 5 (2,5)            | 6 (3,0)           |
| Субмукозная миома матки                               | 57 (28,9)          | 27 (13,7)         |
| Пороки развития матки                                 | 2 (1,0)            | 7 (3,6)           |
| Остатки костных фрагментов и лигатуры в полости матки | 0                  | 4 (2,0)           |
| Отсутствие патологии                                  | 39 (19,8)          | 21 (10,7)         |

ющим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия. Жидкостную гистероскопию (ГС) выполняли на 7–8-й день менструального цикла по стандартной методике (оборудование фирмы «KARL STORZ», жесткий гистероскоп Hopkins, 30°, эндомат Hamou II). В качестве жидкой среды для расширения полости матки использовали раствор Турусоло. При осмотре полости матки обращали внимание на цвет, толщину эндометрия, соответствие дню цикла, состояние устьев маточных труб, наличие патологии.

Изучение уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам-α и прогестерону в железах и строме эндометрия проводили иммуногистохимическим методом с использованием тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), HRP в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Уровень экспрессии рецепторов определяли с помощью полуколичественной оценки окраски рецепторов пероксидазой следующим образом: учитывалась пропорция положительных клеток (гетерогенность экспрессии рецепторов) и интенсивность реакции (от 0 до ++++) и далее по формуле:

$$H = 3x + 2x + 1x,$$

где H – число баллов, цифры 3, 2, 1 – интенсивность окраски ядер, x – процент окрашенных ядер.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов программ Word и Excel. Рассчитывали средние величины, ошибку средней и доли. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Средний возраст обследованных пациенток составил  $38,4 \pm 0,3$  года. Изучение гинекологического анамнеза показало, что у каждой второй женщины менструации были обильными (у 106 или 53,8%), у каждой третьей – болезненными (у 74 или 37,6%). Кровянистые выделения до и/или после менструации отмечались у 31,0% (61) пациенток. Хронический аднексит отягощал анамнез у 90, или 45,7%, патология яичников – у 44, или 22,3%, эктопия шейки матки – у 72, или 36,6%, дисплазия шейки матки – у 3, или 1,5%, полип эндометрия – у 65, или 33,0%, полип канала шейки матки – у 11, или 5,6%, миома матки – у 66, или 33,5%, гиперплазия эндометрия – у 28, или 14,2%, эндометриоз – у 20, или 10,2%, патология грудной железы – у 10, или 5,1% пациенток. Треть женщин (74 или 37,6%) имели операции на половых органах, из них оперативные вмешательства на придатках были выполнены у 55 (27,9%) пациенток, на матке – у 17, или 8,6%.

В анамнезе 58,9% (116) женщин отмечали искусственные аборты, 14,7% (29) – самопроизвольные аборты, 7,1% (15) – внематочные беременности. Каждая третья женщина ни разу не рожала – 34,0% (67). У большей части обследованных бесплодие было вторичным (у 63,5% или 125 женщин). Продолжительность бесплодия колебалась от 1 до 25 лет и в среднем составила  $7,3 \pm 0,5$  года.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной жалобой пациенток при обращении было бесплодие – 100,0%. Кроме того, зарегистрированы гиперполименорея (у 61, или 31,0%), межменструальные кровомазанья (у 26, или 13,2%), другие нарушения менструального цикла (у 4, или 2,0%), периодическая боль в нижних отделах живота (у 12, или 6,1%). У части женщин (32, или 16,2%) ГС была проведена в связи с тем, что при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у них были обнаружены гиперпластические изменения эндометрия, главным образом, полипы (у 30, или 15,2%). Достаточно высокая частота таких находок подтверждает данные и других авторов в пользу целесообразности проведения УЗ-сканирования при плановом гинекологическом обследовании женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с целью ранней диагностики внутриматочной патологии [9].

Диагнозы на основании проведения УЗИ распределились следующим образом (таблица): полип эндометрия – 52,8%, гиперплазия эндометрия – 32,5%, субмукозная миома матки – 28,9%, аденомиоз – 17,3%, синехии полости матки – 2,5%, пороки развития матки (двурукая матка) – 1,0%.

При гистероскопическом исследовании были установлены следующие диагнозы: полип эндометрия – 46,7%, гиперплазия эндометрия – 36,4%, субмукозная миома матки – 13,7%, аденомиоз – 18,8%, атрофия эндометрия – 3,6%, синехии полости матки – 3,0%, остатки костных фрагментов и лигатуры в полости матки – 2,0%, пороки развития матки (седловидная матка – 2,5%, внутриматочные перегородки – 1,0%) – 3,6% случаев. Кроме того, у 15,8% женщин были зафиксированы косвенные признаки хронического эндометрита. Отсутствие внутриматочной патологии при проведении ГС отмечалось у 10,7% пациенток, тогда как по данным УЗИ таких было в два раза больше.

Сочетанная маточная патология была обнаружена при ГС более чем у половины женщин – 53,3%. Чаще всего это была гиперплазия эндометрия с полипом, – 16,2%. У 11,7% пациенток наблюдалось сочетание гиперплазии эндометрия с миомой матки, у 9,1% – полипов с миомой матки. Зафиксировано также 8,1% случаев наличия гиперплазии эндометрия с аденомиозом и 7,1% – полипов с аденомиозом. Сочетание хронического эндометрита с гиперпластическими процессами наблюдалось у 13,2% женщин.

Диагностические находки при ГС распределились следующим образом: полип эндометрия – 6,1%, гиперплазия эндометрия – 4,0%, седловидная матка – 2,5%, синехии полости матки – 0,5% случаев. В целом, первичные ложноотрицательные диагнозы зафиксированы у 18,7% пациенток.

Кроме того, у 9,6% женщин ГС не подтвердила наличие

полипов эндометрия, у 2,5% – гиперплазии эндометрия, у 15,2% – субмукозной миомы матки, которые были диагностированы при УЗИ. Суммарно диагнозы не подтвердились почти в 40% случаев.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин позднего репродуктивного возраста в рамках подготовки к лечению бесплодия методами ВРТ обязательным является проведение диагностической ГС для сокращения сроков и повышения эффективности лечения.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии выявило диссонанс между показателями в строме и железах (рисунок). Необходимо отметить, что практически 2/3 женщин позднего репродуктивного возраста имели отклонения от нормы по данным параметрам. Из рисунка видно, что если уровень α-РЭ в железах и в строме у большинства пациенток был выше популяционной нормы (у 84% и 66% соответственно), то количество ПР в строме было снижено у 46% женщин, а в железах – повышено у 59%.

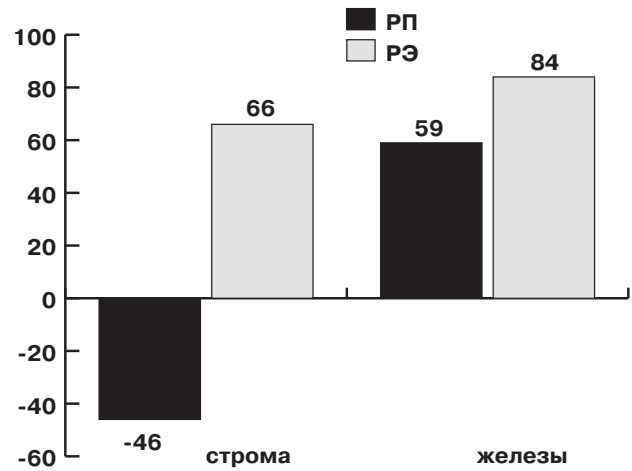
Схожие данные получены и многими другими авторами, которые изучали вопросы патологии эндометрия при бесплодии и установили изменения рецептивности эндометрия у женщин с бесплодием [10, 11]. Однако следует отметить, что данные разных авторов отличаются. Так, по данным А.В. Самойловой, при гиперпластических процессах эндометрия имеется достаточное количество рецепторов прогестерона в строме и железах, тогда как рецепторов эстрогенов – снижено [12].

Нарушение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии приводит к нарушению имплантации у пациенток с бесплодием, а полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что наличие изменений рецептивности эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, что необходимо учитывать при разработке программы ведения таких пациенток.

**Морфофункциональный стан эндометрия у пациенток пiзнього репродуктивного вiку з безплiддям**  
**С.М. Корнiєнко**

Метою цього дослідження було вивчення морфофункціонального стану ендометрія у жінок пiзнього репродуктивного вiку з безплiддям на етапі пiдготовки до екстракорпорального заплiднення. Проведено обстеження 197 пацiєнток з безплiддям для вивчення стану ендометрія. Для цього всiм пацiєнткам виконували ультразвукове дослідження (УЗД), рiдинну гiстероскопiю (ГС) i биопсiю ендометрія з метою вивчення стану рецепторного апарату. У результатi дослідження виявлено, що УЗД є недостатньо iнформативним для дiагностики стану ендометрія i матки даної категорії пацiєнток: дiагностичнi знахiдки при ГС включали полiп ендометрія – 6,1%, гiперплазiю ендометрія – 4,0%, седлоподiбну матку – 2,5%, синехії порожнини матки – 0,5% випадкiв. У цiлому, первиннi хiбнонегативнi дiагнози зафiксованi у 18,7% пацiєнток. Iмуногiстохимiчне дослідження експресії рецепторiв до естрогенiв i прогестерону в ендометрії виявило дисонанс мiж показниками в стромі i залозах: якщо рiвень рецепторiв естрогенiв в залозах i в стромі у бiльшостi пацiєнток був вище популяцiйної норми (у 84% i 66% вiдповiдно), то кiлькiсть прогестеронових рецепторiв у стромі була зменшена у 46% жiнок, а в залозах – збiльшена у 59%.

**Ключові слова:** безплiддя, гiстероскопiя, патологiя ендометрія, допомiжнi репродуктивнi технології.



**Доля женщин с нарушенным содержанием рецепторов в эндометрии**

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что:

1. Выполнение только УЗИ у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий не дает достоверной картины состояния эндометрия, так как в 18,7% случаев при выполнении гистероскопии выявлена патология эндометрия, не диагностированная при УЗИ.

2. Проведение гистероскопии с дальнейшим иммуногистохимическим исследованием эндометрия для определения экспрессии рецепторов к стероидным гормонам должно быть обязательным компонентом обследования пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием, что позволит оптимизировать подготовку к программам вспомогательных репродуктивных технологий и повысить эффективность лечения.

**Morphofunctional endometrium state in infertile reproductive age patients**  
**S.M. Kornienko**

The purpose of this study was to examine the morphofunctional state of endometrium in women of late reproductive age with infertility before IVF. The study involved 197 patients with infertility. Were performed ultrasound, fluid hysteroscopy and endometrial biopsy to examine the state of its receptor system. Were found that the US is not sufficiently informative for diagnostics of endometrial pathology in this category of patients: diagnostic findings during hysteroscopy included: endometrial polyp – 6.1%, endometrial hyperplasia – 4.0%, saddle uterus – 2.5%, uterine adhesions – 0.5% of cases. In general, primary false negative diagnoses recorded in 18.7% of patients. Immunohistochemical study of the expression of receptors for estrogen and progesterone in the endometrium revealed a dissonance between the indices in the stroma and glands: if the level of estrogen receptors in the glands and stroma in the majority of patients was higher than the population norm (in 84 and 66% cases, respectively), the number of progesterone receptors in stroma was reduced in 46% of women, and in the glands – increased in 59%.

**Key words:** infertility, hysteroscopy, endometrial pathology, assisted reproductive technologies.

**Сведения об авторе**

**Корниенко Светлана Михайловна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kornisv@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu K. Advanced reproductive age and fertility/ K. Liu, A. Case //J Obstet Gynaecol Can. – 2011. – Vol. 33 (11). – P. 1165–1175.
2. Advanced reproductive age and fertility/[Kimberly L, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, et al] //Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – Vol. 117 (1). – P. 95–102.
3. Johnson J.A. Delayed child-bearing/ J.A. Johnson, S. Tough// J Obstet Gynaecol Can. – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 80–93.
4. Broekmans F.J. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends/ F.J. Broekmans, E.A.H. Knauff, E.R. te Velde, N.S. Macklon, B.C. Fauser// Trends in Endocrinol Metabol. – 2008. – Vol. 18. – P. 58–65.
5. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment Hum Reprod Update (2011). –17 (2): –242–253.
6. The human endometrium as a fertility-determining factor // Human Reproduction Update. – Vol. 12, Issue 5. – P. 617–630.
7. Dallenbach-Hellweg G. The endometrium of infertility. A review/ G. Dallenbach-Hellweg // Pathol Res Pract. – 1984. – Vol. 178 (6). – P. 527–37.
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013. Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні.
9. Репродуктивное здоровье женщин старшего возраста / Н.Г. Мишиева, Т.А. Гатина, А.Н. Абубакиров, Х.Р. Сурмава, С.М. Ипен // Врач. – 2006. – № 9. – С. 23–28.
10. Иммуногистохимическое изучение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при гиперпластических процессах эндометрия / Лысенко О.Н., Ашхаб М.К., Стрижова Н.В. [и др.] // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 2. – С. 7–10.
11. Локшин В.Н. Структура внутриматочной патологии у женщин с бесплодием различного генеза/ Локшин В.Н., Алдангарова Г.А.// Современные подходы к лечению бесплодия: Сб. науч. трудов. Екатеринбург, 2002. – С. 106–107.
12. Самойлова А.В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с бесплодием /А.В. Самойлова, Е.В. Кострова, Л.А. Любовцева// Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы ежегодной XVIII международной конференции РАРЧ, Самара, 4–6 сентября 2008 г. – Самара. – 2008. – С. 52–53.

Статья поступила в редакцию 22.04.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СЕМЕЙНАЯ «САМОДИАГНОСТИКА» АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ИХ НЕДОЕДАНИЮ

Диагноз "пищевая аллергия" (впрочем, как и любой другой) может поставить ребенку только врач. Ученые обнаружили, что дети, у которых наличие такой аллергии определили родители, необоснованно лишены многих ценных и необходимых продуктов питания.

Самолечение нередко сопровождается и "самодиагностикой": многие люди, не имеющие никакого отношения к медицине, почувствовав недомогание, сами ставят себе диагнозы и назначают лечение.

Это нередко приводит к самым тяжелым последствиям, включая смерть незадачливого самодеятельного эскулапа.

Еще опаснее, когда родители или другие родственники ставят диагноз ребенку и начинают "лечить" его, не обращаясь к врачу - в этом случае вероятность печального исхода возрастает многократно.

Британские ученые обнаружили тревожную тенденцию: в последнее время многие родители стали объяснять недомогание у своих детей пищевой аллергией и исключать из рациона малышей те или иные продукты, которые, по их мнению, являются причиной появления симптомов болезни.

Кроме того, у таких детей могут развиваться опасные заболевания, не имеющие никакого отношения к аллергиям, лишение малышей, у которых на самом деле нет аллергии, многих продуктов питания может пагубно сказаться на их здоровье.

Исследователи из двух детских клиник Англии - Сейнт-Томас в Лондоне (St Thomas' Hospital in London) и Ройял Александра в Брайтоне (Royal Alexandra Children's Hospital in Brighton) обследовали несколько тысяч детей и опросили их родителей.

Опрос матерей и отцов маленьких участников исследования пока-

зал, что почти 32% из них были уверены - у их ребенка есть одна из пищевых аллергий (на молоко, белок куриных яиц или даже целиакия). Соответственно родители ограничивали потребление своими детьми таких продуктов питания.

Между тем, обследование детей показало, что на самом деле пищевой аллергией страдали не более 5% из них.

Таким образом, вполне здоровые дети были лишены на протяжении длительного времени весьма полезных продуктов питания, которые совершенно необходимы растущему организму.

Ученые предупреждают, что всевозможные экспресс-тесты для диагностики аллергии, продающиеся через Интернет, не обладают достаточной точностью - наличие аллергии и у ребенка, и у взрослого может выявить только врач.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)