

# Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів

**А.Є. Дубчак, Т.Д. Задорожна, О.В. Мілевський, О.І. Довгань**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано стан ендометрія у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів. Виявлено дисбаланс стероїдної рецепції і проліферативної активності, в першу чергу, в стромі ендометрія, яка є найбільш важливим компонентом повноцінного «вікна імплантації». Отримані дані виявили різноманіття патології ендометрія при безплідді, які свідчать про порушення естрогенової і прогестеронової рецепції, про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу та дають підставу для більш точного вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки. **Ключові слова:** безплідність, ендометрій, хронічні запальні захворювання органів малого таза, морфологія, імуногістохімія.

Безпліддя продовжує залишатися однією із найвагоміших медичних, соціальних і державних проблем, негативно впливає на демографічну ситуацію та генофонд держави [1–5]. Зростання частоти безпліддя, особливо трубно-перитонеального, зумовлено значним поширенням інфекцій, що передаються статевим шляхом, унаслідок раннього початку статевого життя, трудової міграції, часті зміни статевих партнерів [1, 3, 5–8].

Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання є пусковим механізмом у розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) [1–3, 8, 9], який призводить до виникнення багатокомпонентних порушень в місцевому та загальному імунітеті, в структурі клітин, функціонуванні тканин і, як наслідок, у формуванні анатомічних змін [1–4].

У 12–68% жінок з безпліддям виявляють хронічний ендометрит, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, які призводять до порушення нормальної циклічної трансформації та рецитивності тканин [10–13]. Для успішного настання вагітності вирішальне значення має стан ендометрія в 7–10 постовуляторні дні, відповідні 21–24 дням «класичного» 28-денного менструального циклу, тому особливу увагу приділяють морфологічному оцінюванню ендометрія саме в цей період, який часто називають «вікно імплантації» [14–19].

Таким чином, важливим етапом при безплідді запального генезу є правильна діагностика патології ендометрія та адекватна прегравадна підготовка жінок.

**Мета дослідження:** аналіз морфологічного та імуногістохімічного стану ендометрія у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладено обстеження 120 жінок у віці від 19 до 40 років, які знаходились у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». 70 жінок (І, основна група) були з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі хронічно-

го запального процесу статевих органів (сальпінгіт, оофорит, периметрит). Маткові труби у обстежених пацієнток основної групи були проходні. 30 жінок (ІІ, група порівняння) були з трубно-перитонеальним безпліддям без наявності хронічного запального процесу органів малого таза.

На 21–24-й дні 28-денного менструального циклу проводили гістероскопію або Pipell-біопсію ендометрія. Вивчали матеріал 70 біоптатів ендометрія від жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (ТПБ) на тлі ЗЗОМТ та 30 біоптатів ендометрія у жінок з безпліддям без ЗЗОМТ. У контрольній групі ендометрій брали у 20 жінок без гінекологічної патології. Матеріал біоптатів фіксували в 10% нейтральному формаліні. Подальше оброблення проводили за стандартною загальноприйнятною уніфікованою методикою. Дослідження гістологічних препаратів проводили в світловому мікроскопі при збільшеннях від  $\times 50$  до  $\times 400$ . Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили в парафінових зрізах пероксидазним-антипероксидазним методом з демаскуванням антигенів у НВЧ-печі. Для візуалізації реакцій застосовували універсальний пероксидазний набір LSAB + kit («Dako», США). Використовували мишачі моноклональні антитіла до естрогенових і прогестеронових рецепторів («Dako», США), до фактора проліферації – білка Ki-67 (клон MIB 1 «Dako», США). ІГХ-дослідження проведено на мікроскопі Olympus BX51 (Японія). Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили під збільшенням об'єктива  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Інтенсивність ІГХ-реакції до білка Ki-67 оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія ендометрія була виявлена в усіх обстежених пацієнток з безпліддям на тлі хронічних запальних процесів внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО) та у жінок з безпліддям без ХЗПВСО. У жінок контрольної групи ендометрій було розцінено як нормальний.

Гістероскопію або Pipell-біопсію ендометрія проводили за суворими клінічними проявами, основними з яких була підозра на патологію ендометрія матки або каналу шийки матки за даними УЗД, ГСГ, порушення менструального цикла. Таким чином, був досліджений певний «пласт» пацієнток з безпліддям, які знаходились у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ІПАГ НАМН України».

Морфологічне дослідження стану ендометрія у жінок з безпліддям, асоційованим з генітальною інфекцією, свідчить, що у 47 (67,1 %) обстежених зміни ендометрія були характерні для хронічного ендометриту (ХЕ), а у 23 (32,9 %) пацієнток виявлено гіперпластично-диспластичні зміни. У жінок групи порівняння гіперпластично-диспластичні зміни виявлені у всіх обстежених.

Частота патології тіла та шийки матки у обстежених жінок, абс. число (%)

Захворювання	Група обстежених	
	I група (n=70)	II група (n=30)
Патологія порожнини матки		
– поліпи ендометрія	32 (45,7)*	8 (26,7)
– гіперплазія базального шару ендометрія	13 (18,6)	3 (10,0)
– вогнищева проста гіперплазія ендометрія	8 (11,4)*	2 (6,7)
– ендометрит	47 (67,1)*	1 (3,3)
– атрофія ендометрія	11 (15,7)	5 (16,7)
Патологія шийки матки		
– залозисто-фіброзний поліп	18 (25,7)*	4 (13,3)
– залозиста гіперплазія ендометрія	6 (8,6)*	1 (3,3)
– хронічний ендометрит	37 (52,9)*	3 (10,0)
– дисплазія шийки матки I ступеня	29 (41,4)*	2 (6,7)
– дисплазія шийки матки II ступеня	5 (7,1)	–

Примітка: \* – різниця вірогідна відносно II групи (p<0,05).

Таблиця 2

Поспідна патологія порожнини та шийки матки у обстежених жінок, абс. число (%)

Захворювання	Група обстежених	
	I група (n=70)	II група (n=30)
Поліпи ендометрія + поліп каналу шийки матки	3 (4,3)*	3 (10,0)
Гіперплазія базального ендометрія + поліпи ендометрія	7 (10,0)*	5 (16,7)
Гіперплазія базального шару + ХЕ	13 (18,6)	–
Поліпи ендометрія + ХЕ	12 (17,1)	–
Гіперплазія базального шару + ХЕ + поліпи ендометрія	16 (22,9)	–
Поліпи ендометрія + ХЕ + хронічний ендометрит	11 (15,7)	–
Залозисто-фіброзний поліп каналу шийки матки + гіперплазія базального шару ендометрія	2 (2,9)*	2 (6,7)

Примітка: \* – різниця вірогідна відносно II групи (p<0,05).

ХЕ як монопатологія був виявлений у 6 (8,6 %) обстежених жінок основної групи. Поєднані морфологічні зміни в порожнині матки і в каналі шийки матки у жінок з ТПБ на тлі ЗПВСО відзначені у 43 жінок основної групи – в 61,4 % (табл. 1). При цьому сукупна патологія при ТПБ на тлі ЗПВСО нерідко ставала основною причиною госпіталізації та проведення ендоскопічних методів дослідження і біопсії ендометрія у обстежених жінок.

У 68 (97,2 %) жінок з безпліддям на тлі ЗЗОМТ виявлені патологічні процеси в матці у вигляді хронічного ендометри-ту, поліпів, простої і/або вогнищевої гіперплазії базального шару ендометрія. Поліпи ендометрія у жінок основної групи виявлені в 45,7 % випадків, серед них переважали залозисто-фіброзні поліпи, які склали 85,7 % всіх поліпів.

Для встановлення діагнозу ХЕ ми враховували мінімум три критерія з обов'язковою наявністю плазматичних клітин, запальних інфільтратів в поверхневому шарі ендометрія, фіброзу стромы [10]. Усі три критерія визначали у 38 (54,3 %) обстежених основної групи. У 9 (12,9 %) жінок I групи виявляли плазматичні клітини, запальні інфільтрати та склероз спіральних артерій.

Початкові ознаки морфологічної картини хронічного ендометри-ту, при яких визначали запальну інфільтрацію та фіброз стромы ендометрія без плазматичних клітин виявляли у 12 (17,1 %) обстежених жінок з безпліддям, асоційованим з ХЗПВСО.

Рідше зустрічалися фіброзні і залозисті поліпи ендометрія: 11,0% і 3,3% від усіх поліпів ендометрія відповідно. Гіперплазія базального шару ендометрія зустрічалася у кожній четвертій пацієнтки основної групи – в 41,4% випадків, вогнищева проста гіперплазія ендометрія діагностована в 37,1% випадків.

Дисхроноз залоз ендометрія виявлено у 31 (44,3%) жінки з безпліддям на тлі ЗЗОМТ (мал. 1), причому гіперпластичні процеси зустрічались у 13 (18,6%) обстежених I групи, атрофічні – у 11 (15,7%).

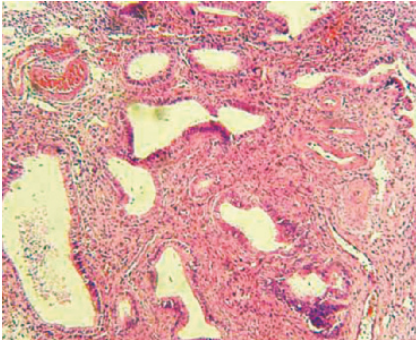
Поєднання одночасно 3 і більше патологічних процесів в порожнині матки і каналі шийки матки відзначено у 57 (81,4%) жінок з ТПБ на тлі ЗПВСО (табл. 2).

Найбільш часто зустрічалася поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом, що відображає єдиний патофізіологічний механізм розвитку запального процесу в шийці і в порожнині матки. На другому місці за частотою було поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і гіперплазією базального шару ендометрія.

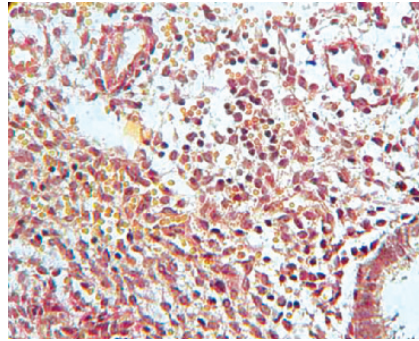
Таким чином, за даними морфологічного дослідження ХЕ поєднувався із запальними та гіперпластичними процесами в порожнині матки і каналі шийки матки у 35,7% жінок основної групи. При цьому в основному мали місце одночасно кілька патологічних процесів, що відображає складний зв'язок між різними патологічними процесами на тлі хронічного запалення і глибини ушкодження тканини.

В ендометрії обстежених жінок I групи виявлені вогнищеві лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати різного ступеня вираженості. В основному інфільтрати розташовувались у вигляді вогнищ (мал. 2), частіше перигландулярно і периваскулярно або дифузно в базальному і функціональному шарах ендометрія. Запальні інфільтрати були представлені мононуклеарними клітинами і склалися з лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластами. У жінок основної групи відзначено збільшення в залозах і стромі ендометрія числа макрофагів і клітин моноцитарного ряду.

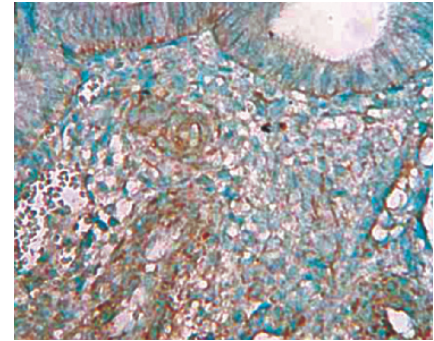
У 67,1% випадків в ендометрії обстежених I групи у во-



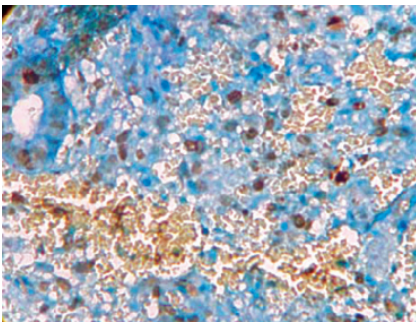
**Мал. 1. Дисхроноз розвитку залоз ендометрія. Обстежені I групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$**



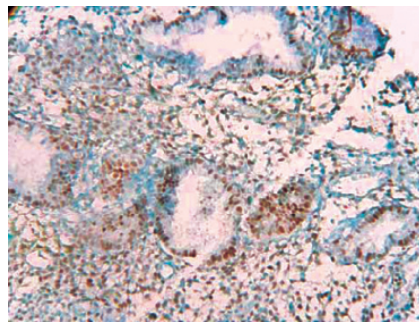
**Мал. 2. Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Лімфоплазмозитарна інфільтрація стромі ендометрія. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$**



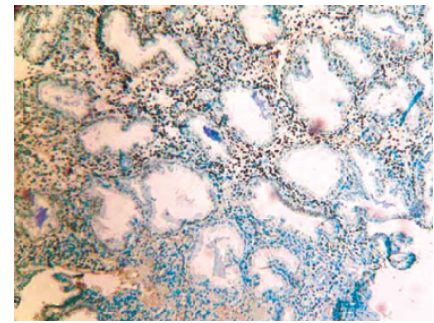
**Мал. 3. Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія колагену IV типу. Інфільтрація в мембранах залоз і судин. Забарвлення за ван Гізон. Збільшення  $\times 200$**



**Мал. 4. Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія Ki-67 виражена в ядрах стромальних клітин та епітелію залоз. Забарвлення за ван Гізон. Збільшення  $\times 200$**



**Мал. 5. Обстежені з безпліддям I групи. Експресія RE в ядрах епітелію та стромі. Імуногістохімічна реакція з МКАТ. Збільшення  $\times 400$**



**Мал. 6. Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія RP нерівномірна та відсутня в ядрах епітелію залоз. Імуногістохімічна реакція з МКАТ. Збільшення  $\times 200$**

гнищевих лімфогістоцитарних інфільтратах були виявлені плазматичні клітини, що підтверджувало діагноз хронічного ендометриту.

У стромі ендометрія відзначено розвиток фіброзу з накопиченням інтерстиціальних колагенів IV типу, включаючи периваскулярну тканину навколо спіральних артерій і в базальних відділах ендометрія (мал. 3).

У жінок основної групи експресія Ki-67 в клітинах залозистого і покривного епітелію була достовірно вище даних групи порівняння ( $p < 0,001$ ), також була тенденція до збільшення експресії Ki-67 в клітинах стромі ендометрія (мал. 4).

У 61,4 % жінок з безпліддям на тлі ХЗЗОМТ експресія RE була низькою, що свідчить про недостатню кількість рецепторів цього класу і в залозах, і в стромі (мал. 5). У світлі даних про те, що рецептори естрогенів (RE) в ендометрії відповідальні за процеси секреції в залозах і децидуальній трансформації в стромі і, безсумнівно, грають не менш важливу роль у формуванні повноцінного «вікна імплантації», ніж інші чинники, недостатність RE в ендометрії пацієнток з безпліддям на тлі ЗЗОМТ набуває особливого значення.

Найбільші відхилення в стероїдній рецепції закономірно виявлені при ГЕ, це стосується в основному експресії RE і рецепторів прогестерону (RP) в залозах ендометрія, вона значно (до 3 разів для RE) перевищувала показники групи порівняння. Експресія RP в залозах була дещо вище за норму, а в стромі – нижче за норму (мал. 6).

Ці зміни можуть бути зумовлені недостатнім зниженням рівня RE і в залозах, і в стромі, а також RP в залозах, яке повинно закономірно відбуватися в секреторну фазу. Проте RP у стромі повинні зберігатися на високому рівні в період

«вікна імплантації», а у пацієнток з безпліддям цього не відбувається, що, імовірно, зумовлено їх недостатнім синтезом в ендометрії, неадекватно підготовленому до «вікна імплантації» протягом фолікулярної фази менструального циклу. Найбільш низькі показники RP виявлені в залозах і в стромі поліпів ендометрія (ПЕ). У той самий час експресія RE в залозах і в стромі ПЕ, як і при іншій патології ендометрія, була вище нормальних значень. Це можна пояснити тим, що поліп спочатку є вогнищем, що відрізняється неадекватною рецептивністю до стероїдних гормонів.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлені дані свідчать про дисбаланс стероїдної рецепції і проліферативної активності при безплідді на тлі запальних процесів внутрішніх статевих органів (ЗПВСО), в першу чергу, в стромі ендометрія, яка є найбільш важливим компонентом повноцінного «вікна імплантації».

2. Зміни в стромі, що стосуються показників стероїдної рецепції, при безплідді на тлі ЗПВСО більш виражені, ніж у залозах. Це важливо у світлі сучасних уявлень про те, що саме строма грає вирішальну роль в успішній імплантації [18]. Пошкодження стероїдної рецепції стромі, з одного боку, може відображати головну ланку в патогенезі безпліддя, з іншого – служити важливим діагностичним маркером в плані кількісного оцінювання експресії стероїдних рецепторів саме в стромі ендометрія.

3. Отримані нами дані про різноманіття патології ендометрія при безплідді свідчать про порушення естрогенової і прогестеронової рецепції, про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу дають підставу для більш точного вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки.



**Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у женщин с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов**

**А.Е. Дубчак, Т.Д. Задорожна, О.В. Милевский, О.И. Довгань**

Проанализировано состояние эндометрия у женщин с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов. Выявлен дисбаланс стероидной рецепции и пролиферативной активности, в первую очередь, в строме эндометрия, которая является наиболее важным компонентом полноценного «окна имплантации». Полученные данные выявили многообразие патологии эндометрия при бесплодии, свидетельствующие о нарушении эстрогенной и прогестероновой рецепции, об изменениях пролиферативной активности, регуляции клеточного цикла и дают основание для более точного выбора тактики лечения каждой конкретной пациентки.

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометрий, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, морфология, иммуногистохимия.

**Morphological and immunohistochemical features of endometrium during the «window of implantation» in women with infertility with chronic inflammatory diseases of internal genital organs**

**A.E. Dubchak, T.D. Zadorozhna, A.V. Milyevskyy, E.I. Dovgan**

The condition of the endometrium in women with infertility with chronic inflammatory diseases of the genital organs. Discovered steroid imbalance reception and proliferative activity, primarily in the stroma of the endometrium, which is the most important component of a complete «window of implantation». The data revealed the diversity of endometrial pathology in infertility, any breach of estrogen and progesterone reception, changes in proliferative activity, cell cycle regulation and provide a basis for more accurate choice of treatment of each patient.

**Key words:** infertility, endometrium, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, morphology, immunohistochemistry.

**Сведения об авторах**

**Дубчак Алла Ефремовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. E-mail: besplodie@mail.ru

**Задорожна Тамара Даниловна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Милевский Александр Валерьевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Довгань Елена Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
2. Clin Ter. 2010;161(1):77–85. [Tubo-peritoneal factor of infertility: diagnosis and treatment]. [Article in Italian] Muzii L, Sereni MI, Battista C, Zullo MA, Tambone V, Angioli R.
3. A review of Female Infertility; important etiological factors and Management J. Microbiol. Biotech. Res., 2012, 2 (3):379–385 (<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>). Olooto, Wasiu Eniola; Amballi, Adebayo Adetola; and Banjo, Taiwo Abayomi.
4. Камінський В.В. Оцінка фетоплацентарного комплексу у жінок-носій цитомегаловірусної інфекції та інфекції генітального герпесу після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Електронний ресурс] / В.В. Камінський, І.М. Шипко // Ліки України плюс. – 2013. – № 1. – С. 28–33. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/liku\\_2013\\_1\\_9.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/liku_2013_1_9.pdf)
5. Іванюта Л.І. Неплідність у шлюбі. Здобутки та перспективи / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта. – К.: Задруга, 2005. – 339 с.
6. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия / В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
7. Дубчак А.Е. Значення бактеріально-вірусних агентів у виникненні оклюзії маткових труб у жінок з неплідністю / А.Е. Дубчак, О.В. Милевський // Зб. наук. праць. – К.: Інтермед, 2006. – С. 237–240.
8. Дубчак А.Е. Хронические воспалительные заболевания придатков матки (патогенетические подходы к лечению) / А.Е. Дубчак // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 38–42.
9. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: РУДНб. – 2011. – 727 с.
10. Краснопольский В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие / Под ред. В.И. Краснопольского. – М., 2014. – 36 с.
11. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, В.Г. Дубинина, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 2–10.
12. Johnson N.P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 259–267.
13. Шуршалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Шуршалина. – М., 2007. – 38 с.
14. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л.В. Дубницкая, Т.А. Назаренко // Consilium Medicum.–2007. – Т. 9, № 6. – С. 25–28.
15. К вопросу диагностики хронического эндометрита / Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, О.Н. Богданова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – Т. 25, № 2. – С. 11–14.
16. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукова, Е.А. Цомаева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова // Гинекология. Коллоквиум. – 2012. – № 3.–С. 34–38.
17. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 64 с.
18. Mazur MT. Diagnostic of endometrial biopsies and curreting. A practical approach / MT Mazur, RJ. Kurman. – «Spingen». – 2005. – P. 7–33, 100–120, 147–207.
19. Crum C.P. Evolution of cyclic endometrium and, benign endometrial disorders. In: Diagnostic gynecologic and obstetric pathology / C.P. Crum, K.L. Lee // Elsevier Sanders, 2006. – P. 441–488.

Статья поступила в редакцию 03.07.2015