

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.5.005>
УДК 618.14-002-036.12-07:618.177:618.11-006.2



Павлюкова С.А. ✉, Кириллова Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Современные аспекты диагностики хронического эндометрита при бесплодии и синдроме поликистозных яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор данных, написание текста – Павлюкова С.А.; концепция, сбор данных, интерпретация данных, редактирование – Кириллова Е.Н.

Подана: 11.10.2023

Принята: 30.10.2023

Контакты: spavlukova@yandex.ru

Резюме

В статье представлены сведения о современных аспектах диагностики состояния эндометрия при бесплодии различного генеза. Результаты проведенного исследования отражают состояние эндометрия и распространенность хронического эндометрита у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Показано, что эндокринные нарушения, проявляющиеся у женщин с данной патологией, оказывают комплексное воздействие на эндометрий, приводя к его значительным морфофункциональным изменениям. Установлено, что наиболее часто встречающейся эндометриальной патологией при СПКЯ и бесплодии является хронический эндометрит. Так, при проведении гистероскопии у пациенток с СПКЯ признаки хронического эндометрита выявлены в 48,9% случаев, при морфологическом исследовании биоптатов этот диагноз установлен в 61,2%, при проведении иммуногистохимического исследования – в 69,4%. Проведенное исследование указывает, что состояние эндометрия при СПКЯ вносит дополнительный вклад в снижение фертильности и требует его обязательной оценки у женщин с СПКЯ и бесплодием.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, синдром поликистозных яичников, гистероскопия, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Pavlukova S. ✉, Kirillova E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Modern Aspects of the Diagnosis of Chronic Endometritis in Infertility and Polycystic Ovarian Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research design, data collection, text writing – Pavlukova S.; concept, data collection, data interpretation, editing – Kirillova E.

Submitted: 11.10.2023

Accepted: 30.10.2023

Contacts: spavlukova@yandex.ru

Abstract

The article presents information about modern aspects of the diagnosis of endometrial pathology in infertility of various genesis. The results of the study reflect different pathological changes in endometrium and the prevalence of chronic endometritis in women with various causes of infertility. It has been shown that endocrine disorders manifested in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have a complex effect on the endometrium, leading to its significant morphological and functional changes. The most common pathology was chronic endometritis. Thus, during hysteroscopy in patients with PCOS, signs of chronic endometritis were detected in 48.9% of cases, by morphological assay of biopsies, this diagnosis was established in 61.2%, by immunohistochemical examination – in 69.4%. The study indicates that the condition of the endometrium in PCOS makes an additional contribution to a decrease of fertility and requires its mandatory assessment in women with PCOS and infertility.

Keywords: chronic endometritis, infertility, polycystic ovary syndrome, hysteroscopy, morphological examination, immunohistochemical examination

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит занимает важное место среди воспалительных заболеваний женской половой системы. При этом хронический воспалительный процесс в эндометрии встречается преимущественно в репродуктивном возрасте и обуславливает нарушения менструальной функции, невынашивание беременности, бесплодие, неудачи вспомогательных репродуктивных технологий, гиперпластические процессы эндометрия и диспареунию [1, 2].

В настоящее время хронический эндометрит рассматривается как клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки [3, 4]. Морфологические исследования указывают на вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального слоя эндометрия, но и базального слоя. При этом формирование воспалительного процесса происходит в условиях локального и системного иммунодефицита на фоне перенесенных

ранее инфекций, передающихся половым путем, их длительной персистенции, а также при наличии хронической соматической патологии. При этом отмечается нарушение функциональной активности и дисбаланс провоспалительных и регуляторных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, регуляторов апоптоза. Иммунологические изменения могут обуславливать независимые как морфологические, так и функциональные нарушения эндометрия, сопровождающиеся нарушениями клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и фиброза. Кроме того, в патогенезе хронического эндометрита также имеет место дисрегуляция иммунного ответа с активацией аутоиммунного характера, обуславливая повышение содержания в эндометрии натуральных киллеров, В-клеток, CD56 и CD16 [1, 4].

Несмотря на то, что морфологическое исследование является основополагающим для диагностики хронического эндометрита, в настоящее время многими исследователями уточняется возможность применения неинвазивных технологий, таких как диагностическая гистероскопия, для повышения диагностической ценности морфологического исследования. Среди наиболее значимых макроскопических маркеров, выявляемых при хроническом эндометрите, отмечают неравномерную толщину эндометрия, полиповидные образования и микрополипы, неравномерную окраску и гиперемию, точечные кровоизлияния, очаговую гипертрофию, симптом «клубники» – единичные или множественные очаги гиперемии слизистой оболочки тела матки с фиброзированным точечным центром. При этом чувствительность и специфичность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита в определении хронического эндометрита достигает 93,2%, а положительная прогностическая ценность – 89,1%. Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков хронического эндометрита, зачастую с очаговым характером воспалительного процесса и стертыми формами заболевания [3, 5, 6].

Необходимо отметить, что в многочисленных исследованиях установлено не только изменение морфологических характеристик эндометрия, но и нарушение эндометриальной рецептивности на фоне хронического эндометрита, которая ассоциируется с неблагоприятными репродуктивными исходами. В настоящее время взаимосвязь хронического эндометрита и бесплодия не вызывает сомнений, поскольку успешная имплантация зависит от нормального взаимодействия между эндометрием и зародышем. Частота данной патологии значительно варьирует при бесплодии, составляя 2,8–56,8%, при невынашивании беременности достигает 9,3–67,6%, а в случаях повторных имплантационных неудач – 14–67,5% [1, 2, 7, 8].

Одним из важных аспектов бесплодного брака является эндокринное бесплодие, в структуре которого синдром поликистозных яичников (СПКЯ) играет ведущую роль. Частота распространенности СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 4–10%. По данным различных исследователей установлено, что СПКЯ составляет более половины всех случаев эндокринного бесплодия, значительно преобладая у пациенток с характерными фенотипами, сопровождающимися гиперандрогенизмом, менструальными нарушениями, инсулинорезистентностью, гирсутизмом и морфологическими изменениями овариальной морфологии. Также при СПКЯ могут развиваться значительные метаболические сдвиги, сердечно-сосудистые заболевания, психологические нарушения, оказывающие дополнительное негативное влияние на фертильность [7, 9, 10].

В последние годы было показано, что уровень провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-17, значительно повышен при наличии хронического эндометрита. В то же время СПКЯ ассоциируется с повышением сывороточных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный протеин и фактор некроза опухолей α (ФНО- α), которые могут быть вовлечены в развитие патологических изменений в эндометрии, нарушая его архитектуру и способствуя повреждению процессов эндометриальной пролиферации и рецептивности [2, 5, 7, 9].

Хроническое воспаление эндометрия и его ассоциация с репродуктивной функцией при различных патогенетических механизмах бесплодия вызывает интерес как мирового научного сообщества, так и практикующих врачей в связи с неясностью клинической картины и отсутствием четких общепринятых критериев диагностики, что приводит к позднему выявлению и, как следствие, снижению эффективности лечения данной патологии [1, 3, 4]. Данные о морфофункциональном состоянии эндометрия, его макро- и микроскопических характеристиках, а также вовлеченности в воспалительный процесс у женщин с СПКЯ фрагментарны.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ частоты и структуры нарушений состояния эндометрия, возможных гистероскопических и морфологических маркеров хронического воспалительного процесса эндометрия у пациенток с СПКЯ и бесплодием.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено исследование 88 пациенток в возрасте от 25 до 43 лет (в среднем – $32,3 \pm 3,7$ года) с диагнозом бесплодия продолжительностью от 12 месяцев до 10 лет (в среднем – $3,7 \pm 1,2$ года), наблюдавшихся в клинике репродукции в 2018–2022 гг. В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы: 49 пациенток с диагнозом СПКЯ и бесплодием в возрасте от 24 до 43 лет (средний возраст $29,4 \pm 4,3$ года) и 39 пациенток с бесплодием неуточненного генеза (исключающее эндокринный и трубно-перитонеальный факторы) в возрасте от 29 лет до 41 года (средний возраст $26,3 \pm 3,2$ года), которые включены в группу сравнения.

Диагностика СПКЯ основывалась на наличии любых 2 из 3 критериев согласно Консенсусу европейских экспертов 2003 г. (ASRM/ESHRE): наличие овуляторной или менструальной дисфункции, гиперандрогенизма (клинической или биохимической гиперандрогении), поликистозная трансформация яичников по данным ультразвукового исследования. Диагноз учитывал исключение состояний с симптоматикой, сходной с СПКЯ, таких как гиперпролактинемия, гипотиреоз, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников [7].

Всем пациенткам были проведены: сбор анамнеза, стандартное бимануальное гинекологическое исследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование в I (5–7-й день) и II (21–23-й день) фазу менструального цикла Voluson E8, с использованием трансвагинального датчика (5,0–8,0 МГц), исследование гормонального статуса. Всем женщинам выполнена гистероскопия в сочетании с биопсией эндометрия или отдельным диагностическим выскабливанием и полипэктомией в зависимости от показаний на 7–12-й день менструального цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов эндометрия [3].



Гистологическое исследование проведено по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. При оценке состояния эндометрия учитывалось наличие следующих вариантов: нормального биоптата эндометрия (пролиферативный или секреторный эндометрий) и патологии, характеризующейся следующими параметрами: пролиферативный эндометрий с нарушениями, или ановуляторный эндометрий, или пролиферативный эндометрий со структурными нарушениями, обусловленными длительным некомпенсированным влиянием эстрогенов; гипопластический эндометрий; предопухолевые заболевания (гиперплазия без атипии, атипическая гиперплазия); полип эндометрия; эндометриальная карцинома; хронический эндометрит [4, 10].

Иммуногистохимическое исследование проведено в парафиновых срезах биоптатов эндометрия с использованием провоспалительного маркера CD138 (клон M115) производства DakoCytomation в стандартном разведении 1:50 для определения уровней экспрессии CD138. Результаты реакций для CD138 оценивались по наличию или отсутствию положительной цитоплазматической реакции отдельных клеток в строме эндометрия [4].

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2016. Для описательной статистики были использованы непараметрические методы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических данных установлено, что возраст пациенток с СПКЯ и бесплодием был больше, чем в группе сравнения (табл. 1). Установлено также увеличение индекса массы тела при наличии СПКЯ, что обусловлено сопутствующими метаболическими нарушениями у данной категории женщин. При этом значительно чаще отмечались избыточная масса тела и ожирение по сравнению с пациентками группы сравнения – 17 (34,7%) против 5 (12,8%) соответственно ($p < 0,05$) и 11 (22,4%) против 2 (5,1%) соответственно ($p < 0,05$). Длительность бесплодия и его характер в обследованных группах существенно не отличались. При анализе менструальной функции у пациенток с СПКЯ отмечались нарушения, характеризующиеся преимущественно олигоменореей – в 31 (63,3%) случае.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов обследованных групп
Table 1
Clinical characteristics of patients in the examined groups

Параметр	СПКЯ	Группа сравнения	p
Возраст, лет	29,4±4,3	26,3±3,2	<0,05
Длительность бесплодия, лет	4,6±1,9	3,9±1,6	–
ИМТ, кг/м ²	28,4±4,1	24,6±2,9	<0,01
Избыточная масса тела, n (%)	17 (34,7%)	5 (12,8%)	<0,05
Ожирение, n (%)	11 (22,4%)	2 (5,1%)	<0,05
Бесплодие первичное, n (%)	31 (63,2%)	22 (56,4%)	–
Бесплодие вторичное, n (%)	18 (36,7%)	17 (43,6%)	–
Олигоменорея	31 (63,3%)	2 (5,1%)	<0,01
Аномальные маточные кровотечения	3 (6,1%)	5 (12,8%)	–
Гиперандрогенизм клинический/биохимический	36 (73,5%)	1 (2,6%)	<0,01

При проведении трансвагинального УЗИ органов малого таза существенных различий в группах установлено не было: у 9 (18,4%) пациенток с СПКЯ и 5 (12,8%) группы сравнения выявлена миома матки, у 6 (12,2%) и 4 (10,2%) женщин соответственно – признаки аденомиоза. В ходе исследования при СПКЯ отмечены изменения эндометрия, не соответствующие фазе менструального цикла: в 11 (22,4%) случаях тонкий эндометрий к соответствующей фазе цикла (М-эхо составило 5 мм и менее) против 5 (12,8%) в группе сравнения, в 7 (14,3%) случаях признаки гиперпластического процесса против 3 (7,7%) в группе сравнения.

Гистероскопическое исследование выявило патологические изменения у 26 (53,1%) пациенток с СПКЯ и бесплодием, что значительно превышало таковые в группе сравнения – в 11 (28,2%) случаях, при этом наиболее часто отмечались полипы эндометрия – в 16 (32,6%) и 5 (12,8%) соответственно ($p<0,05$), синехии полости матки – в 3 (6,1%) и 1 (2,5%), признаки хронического эндометрита – в 24 (48,9%) и 11 (28,2%) случаях ($p<0,05$), гиперплазия эндометрия – в 5 (10,2%) и 3 (7,6%).

В связи с высокой частотой выявления гистероскопических признаков хронического эндометрита у пациенток с СПКЯ нами проанализированы наиболее характерные изменения в обеих группах (табл. 2). Было установлено, что наиболее характерными признаками хронического эндометрита у пациенток с СПКЯ и бесплодием являются отек и гиперемия слизистой, макрополипы, а также изменения структуры эндометрия (неравномерность слизистой, несоответствие структуры фазе менструального цикла, полиповидные изменения эндометрия).

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия у женщин с СПКЯ и бесплодием выявило нормальную характеристику у 22 (44,9%) женщин (у них преобладал эндометрий пролиферативного типа) против 26 (66,7%) пациенток группы сравнения.

В структуре патологических состояний эндометрия у пациенток с СПКЯ значительную долю составили полипы эндометрия – 16 (32,6%) пациенток (преимущественно железистые полипы гиперпластического типа) против 5 (12,8%) пациенток группы сравнения ($p<0,05$), хронический эндометрит – 30 (61,2%) против 8 (20,5%) соответственно ($p<0,05$), простая гиперплазия эндометрия – 7 (14,2%) против 3 (7,7%) соответственно. У пациенток с СПКЯ выявлены также функциональные изменения эндометрия: пролиферативный эндометрий с нарушениями (ановуляторный эндометрий) обнаружен у 9 пациенток (18,3%), гипоплазия эндометрия – у 7 пациенток (14,2%). Проллиферативный эндометрий с нарушениями (или ановуляторный

Таблица 2
Гистероскопические характеристики эндометрия при СПКЯ
Table 2
Hysteroscopic characteristics of the endometrium in PCOS

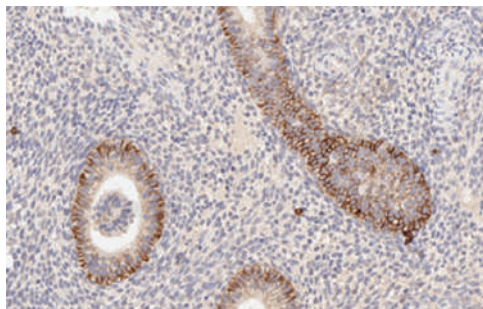
Параметр	СПКЯ	Группа сравнения	p
Хронический эндометрит	24 (48,9%)	11 (28,2%)	<0,05
Изменение структуры эндометрия (несоответствие фазе менструального цикла)	24 (48,9%)	9 (23,1%)	<0,05
Отек и гиперемия слизистой оболочки	22 (44,9%)	4 (10,3%)	<0,01
Микрополипы	18 (36,7%)	10 (25,6%)	0,154
Макрополипы	16 (32,6%)	5 (12,8%)	<0,05

эндометрий) определялся на основании следующих признаков: наличие желез пролиферативного типа с митотической активностью и беспорядочно расположенные кистозно измененные железы, многоядность расположения ядер, трубчатая метаплазия эпителия, обильная строма [10].

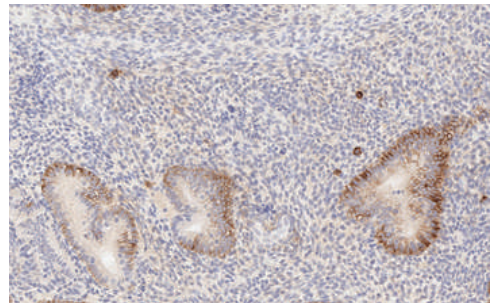
В настоящее время «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита признан иммуногистохимический метод выявления в эндометрии плазматических клеток, несущих на своей поверхности специфический маркер CD138+. Ключевой маркер хронического эндометрита – выявление в исследуемом фрагменте эндометрия 5 и более плазматических клеток. Однако постановка данного диагноза допускается также при наличии меньшего числа плазматических клеток при условии ярко выраженных морфологических изменений в эндометрии [1, 2, 4].

В результате иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия с определением CD138+ позитивных клеток с морфологией плазмоцитов хронический эндометрит был обнаружен у 34 (69,4%) женщин с СПКЯ и бесплодием, что значительно превышает таковой у пациенток с бесплодием без СПКЯ – в 14 случаях (35,9%). При оценке выраженности экспрессии CD138+ на основании количества обнаруженных в поле зрения $\times 40$ плазматических клеток у пациенток с СПКЯ и пациенток группы сравнения установлена слабовыраженная экспрессия в 7 (20,6%) и 2 (14,3%) случаях соответственно, умеренно выраженная – в 18 (52,9%) случаях и 3 (21,4%) случаях соответственно, выраженная – в 9 (26,5%) и 9 (64,3%) случаях соответственно (см. рисунок). При этом отмечено, что при СПКЯ имелась тенденция к низкой и умеренно выраженной экспрессии CD138+, что указывает на возможное вовлечение в генез хронического эндометрита ановуляторных функциональных изменений эндометрия в большей степени, чем инфекционного фактора [1, 9].

Учитывая высокую частоту хронического эндометрита у пациенток с СПКЯ и репродуктивными нарушениями, нами проведена оценка характерных морфологических маркеров. Наиболее характерными морфологическими критериями, выявленными при хроническом эндометрите, являлись лимфоцитарная инфильтрация стромы эндометрия – в 28 (82,4%) случаях; фиброз стромы – у 14 (41,2%) пациенток; несоответствие структуры желез эндометрия фазе менструального цикла – у 18



A



B

Хронический эндометрит. А, В – пролиферация плазматических клеток, инфильтрация стромы (иммуногистохимическая реакция с антителом CD138), $\times 1000$

Chronic endometritis. A, B – proliferation of plasma cells, stroma infiltration (immunohistochemical reaction with CD138 antibody), $\times 1000$

(52,9%) пациенток; наличие клубков спиральных артерий – 21 (61,7%), фолликулоподобные скопления лимфоцитов в строме – у 11 (32,4%) пациенток; псевдополиповидные выпячивания на поверхности эндометрия – у 13 (38,2%) пациенток.

Таким образом, установленные морфологические и функциональные изменения эндометрия у пациенток с СПКЯ указывают не только на наличие в генезе бесплодия эндокринного фактора, но и вовлеченность в процесс морфофункциональных изменений эндометрия. Высокая частота выявления хронического эндометрита у данной категории женщин может быть связана с циркуляцией провоспалительных цитокинов, активация которых ассоциируется с гормонально-метаболическими нарушениями, оказывающими влияние на регуляцию данных факторов: ожирением, инсулинорезистентностью и гиперандрогенией [4, 7]. Некоторые исследования указывают на ведущую роль андрогенов и лютеинизирующего гормона в развитии неспецифического воспалительного процесса в эндометрии. При этом хронический эндометрит отражает хроническую субклиническую воспалительную дисфункцию эндометрия, связанную с хронической ановуляцией, обуславливая пролиферацию капилляров, фиброз, glandулярную дистрофию и деструкцию эндометриальной микросреды, что в свою очередь оказывает влияние на рецептивность эндометрия и, соответственно, приводит к нарушению процессов имплантации [9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с СПКЯ и бесплодием установлены значительные нарушения морфофункционального строения эндометрия, в структуре которых наиболее часто отмечался хронический эндометрит. Данные изменения подтверждают, что в генезе бесплодия у данной категории женщин играют роль не только эндокринные нарушения, связанные с ановуляцией, но и эндометриальный фактор. Всё вышеизложенное обуславливает необходимость комплексного подхода с использованием различных методик, в том числе и гистероскопической, для своевременного выявления и коррекции патологических состояний эндометрия у пациенток с бесплодием при СПКЯ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Orazov M., Mihaleva L., Semenov P. (2020) Hronicheskiy endometrit: patogenez, diagnostika, lechenie i ego svyaz' s besplodiem [Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, no 9, pp. 16–25.
2. Mahmoud H., Hebisha S. (2019) Chronic Endometritis: Prevalence-using Hysteroscopy and Cd138 Immunohistochemistry-and Impact on Reproductive Outcome in Patients with Previous IVF/ICSI Failure. *Invest Gynecol Res Women's Health*, vol. 3, no 1, pp. 204–208. doi: 10.31031/IGRW.2019.03.0005528.
3. Liu H., Song J., Zhang F. (2020) A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 27, no 5. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035.
4. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. (2016) Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*, vol. 16, no 1, pp. 60–67. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3.
5. Gu J., Sun Q., Qi Y. (2023) The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Women's Health*, vol. 23, no 1, pp. 345–350. doi: 10.1186/s12905-023-02499-6.
6. LA Marca A., Gaia G., Mignini Renzini M. (2021) Hysteroscopic findings in chronic endometritis. *Minerva Obstet Gynecol.*, vol. 73, no 6, pp. 790–805. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04970-8.
7. Shilova O., Gladkaya V. (2018) Insulinorezistentnost' i narushenie reprodukcii (obzor literatury) [Insulin resistance and reproductive damage (literature review)]. *Mother and Baby in Kuzbass*, vol. 75, no 4, pp. 13–21.
8. Kimura F., Takebayashi A., Inshida M. (2019) Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynecol. Res.*, vol. 45, no 5, pp. 951–960.
9. Wang S., Zhao H., Li F. (2022) Higher chronic endometritis incidences within infertile polycystic ovary syndrome clinical cases. *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 2022, pp. 1–6. doi: 10.1155/2022/9748041.
10. Kondrikov N., Barinova I. (2019) *Patologiya matki. Rukovodstvo dlya vrachei* [Pathology of uterus. Master for doctors]. Moscow: Prakticheskaya meditsina. (in Russian)