

УДК 618.39-039.41:611.664-074/078

Грудницкая Е.Н.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский
университет», г. Минск, Республика Беларусь

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ

Введение. Привычный выкидыш (ПВ) характеризуется двумя и более, клинически подтвержденными, самопроизвольными абортами [1]. Опорожнение полости матки от продуктов зачатия сопряжено с последующим ее восстановлением через процесс воспаления [2]. Хронический эндометрит (ХЭ) сопровождается инфильтрацией плазматических клеток, которые продуцируют антитела против возбудителей инфекции. Показатели распространенности ХЭ варьируют в зависимости от используемых методов диагностики. Один из них – выявление антител к CD138, которые в 7–58% позволяют идентифицировать плазматические клетки. Исследование (Риммер и др., 2021) установило корреляцию между повышенным количеством CD138+ клеток в эндометрии и более высоким риском потери беременности [3]. При этом не все работы подтверждают эту взаимосвязь [4]. Другие научные публикации продемонстрировали снижение экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) в стромальном компоненте эндометрия в 82% случаев у женщин с ПВ и ХЭ [5]. Диагностика ХЭ является сложной задачей по нескольким причинам, во-первых, из-за отсутствия специфических симптомов, во-вторых, из-за инвазивной методики при получении ткани эндометрия. Необходимы дальнейшие исследования, для обоснования проведения скрининга женщин с ПВ на ХЭ.

Цель исследования. Изучить гистологию и экспрессию рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани эндометрия у женщин с привычным выкидышем.

Материалы и методы исследования. Проспективное исследование случай-контроль выполнено в период с января по декабрь 2022 года в рамках выполнения темы НИР «Разработать метод медицинской профилактики самопроизвольного аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соединительной ткани», № гос. регистрации 20220318, сроки выполнения работ 01.01.2022-31.12.2024 гг. Приглашены для участия 279 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет), обратившихся для прегравидарной подготовки в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», дизайн исследования представлен на рисунке.



Дизайн исследования «случай-контроль»

Группу I сформировали женщины с ПВ (n=85), группу II – женщины с двумя и более родами в срок (n=40). Критерии включения в исследование: две и более, клинически подтвержденные, беременности в анамнезе; подписание информированного согласия на участие в исследовании; готовность к выполнению всех этапов исследования. Критериями исключения были: острые воспалительные заболевания или обострение хронических заболеваний на момент исследования; беременность в настоящее время; нежелание участника выполнять какой-либо из этапов исследования; присутствие состояний и факторов, повышающих риск для участника исследования. Первичным изучаемым исходом была превалентность ХЭ. Вторичным изучаемым исходом явилось определение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону. Проводили клиническое обследование: опрос анамнеза жизни, соматического и гинекологического, общий и гинекологический осмотры. Показанием для взятия аспирационной биопсии эндометрия было подозрение на хроническую воспалительную болезнь матки или железистую гиперплазию эндометрия. Забор биологического материала осуществляли на 8–10 день менструального цикла, что соответствует средней фазе стадии пролиферации (инструкция по применению МЗ РБ № 100-1011 «Методика забора материала для исследования при аспирационной биопсии эндометрия»). Иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию подвергались образцы, соответствующие фазе пролиферации без признаков ХЭ. ИГХ исследование уровня экспрессии ER проводили с использованием поликлонального антитела Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company» (Китай) в разведении 1:200, PR – моноклонального антитела

Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company» (Китай) в разведении 1:300. Отбирали образцы с неперекрывающимися полями зрения с четкой визуализацией клеток стромы эндометрия. Экспрессию рецепторов определяли, количественно применяя алгоритм “positive pixel count” и программу для морфометрии Aperio Image Score 12.3.3. Оценивали распространенность и интенсивность коричневой окраски продуктов реакции DAB. Рассчитывали показатель экспрессии (ПЭ) исследуемых рецепторов по формуле:

$$\text{ПЭ} = \frac{\text{число позитивных пикселей}}{\text{общее число пикселей}} \times 100 (1).$$

Для анализа полученных данных применяли пакет прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica v10.0. Определяли близость распределения случайных величин к Гауссовой кривой используя критерий Колмогорова-Смирнова. Качественные данные представлены в виде процентных долей (%) и абсолютных значений (абс.), количественные – в виде Me (медианы) и интерквартильного интервала (25% и 75%). Количественные данные в двух зависимых группах сравнивали с помощью теста Уилкоксона, качественные признаки при помощи точного критерия Фишера. Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение результатов исследования. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, гинекологическому, соматическому анамнезу (при всех сравнениях $p > 0,05$) и могли сравниваться с высокой степенью достоверности. Частота случаев по количеству неразвивающихся беременностей в анамнезе и способу удаления продуктов зачатия (медикаментозный аборт (МА) или хирургический аборт (ХА)) у женщин с ПВ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Преvalентность количества случаев неразвивающихся беременностей и медикаментозных и хирургических абортов в I группе

Группа I (N=85)					
Количество неразвивающихся беременностей абс. (%)	2	3	4	5	7
	51 (60±5,3%)	18 (21±4,4%)	6 (7±2,8%)	5 (5±2,4%)	6 (7±2,8%)
Способ удаления продуктов зачатия из полости матки (всего случаев N=231)					
МА, абс. (%)	84 (36±9,9%)	46 (19±2,6%)	32 (14±2,3%)	22 (10±1,9%)	10 (4±1,3%)
ХА, абс. (%)	18 (8±1,2%)	8 (4±1,3%)	4 (2±0,9%)	3 (1±0,6%)	4 (2±0,9%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев был применен МА ($n=194$; $84 \pm 2,4\%$), ХА выполнен в 37 случаях ($16 \pm 2,4\%$). Результаты данных гистологического исследования ткани эндометрия обследуемых женщин из обеих групп установили соответствие гистологической картины «циклическим

пролиферативным изменениям», что свидетельствует о том, что строма представлена веретенообразными или звездчатыми ретикулярными клетками, разрыхлена, сосуды и железы приобретают извитость, эпителий высокий, призматический. Признаков ХЭ не выявлено ни в одном случае. Результаты данных ИГХ исследования ткани эндометрия женщин обследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатель экспрессии и соотношение рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани эндометрия женщин, обследуемых групп

ПЭ	Группа I (n=85)	Группа II (n=40)	Уровень значимости p
ER; Me(25%о и 75%о)	14,01 (9,60; 18,57)	11,64 (7,60; 17,93)	p>0,05
PR; Me(25%о и 75%о)	2,23 (1,02; 6,01)	1,92 (0,84; 4,39)	p>0,05
Соотношение ПЭ E/P	6:1	6:1	

МА, в отличие от ХА, является щадящим методом прерывания беременности, поскольку не травмирует эндометрий и миометрий. Эффект отторжения и изгнания плодного яйца достигается благодаря агонистическому действию лекарственного средства на прогестероновые рецепторы эндометрия и миометрия. Исследование биоптатов эндометрия женщин с ПВ показало отсутствие патологических изменений. Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону (E/P) составляла 6:1, что соответствует норме для фазы пролиферации у фертильных женщин. Данные результаты свидетельствуют о том, что ХЭ является редким осложнением у женщин с ПВ, так как в большинстве случаев применяется МА, имеющий преимущества по сравнению с ХА, поскольку не нарушаются структура эндометрия, его гормональная чувствительность и, соответственно, сохраняется репродуктивная функция. Пациентки с ПВ после МА и ХА продемонстрировали нормальную репарацию эндометрия, отсутствие признаков воспаления и сохранение адекватной экспрессии гормональных рецепторов.

Выводы. Таким образом, МА является предпочтительным методом для женщин с ПВ, поскольку он позволяет избежать осложнений, связанных с воспалением, и не влияет на последующую репродуктивную функцию. ХЭ является редким осложнением у женщин с ПВ, в этой связи, рутинное исследование ткани эндометрия на ХЭ в этой группе не рекомендуется. Полученные нами данные согласуются с выводами экспертов о том, что на данный момент не рекомендуется проводить скрининг женщин на эндометрит, за исключением случаев подозрения на инфекцию или при наличии признаков воспаления [1].

Литература

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum. Reprod. Open. 2023; 2023 (1): hoad002.
2. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Кацалап С.Н., Алехин А.И. Фотодинамическая терапия у пациенток с бесплодием при хроническом эндометрите. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(3):56-61.

Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием
ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al Wattar BH, Quenby S. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2021; 47: 689-697.
4. Liu Y, Wong KK, Ko EY, Chen X, Huang J, Tsui SK, Li TC, Chim SS. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clinical chemistry* 2018; 64: 1743-1752
5. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Уральский медицинский журнал*. 2022; 21(5):18-25. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25>.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения
квалификации и переподготовки

ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**МАТЕРИАЛЫ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

(Гомель, 29 марта 2024 г.)

Научное электронное издание

Минск
«Профессиональные издания»
2024