

Невгадовська Павліна Миколаївна,
аспірант кафедри акушерства і гінекології № 2,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
pavlina0408@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4104-3253>
м. Вінниця, Україна

Чечуга Сергій Броніславович,
д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 2,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
chchuga.doc@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0614-4534>
м. Вінниця, Україна

Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності

Звичне невиношування-гостра медична та соціально-економічна проблема сьогодення. На жаль який би не був високотехнологічний прогрес в медицині протягом останніх років, чіткої детермінації щодо етіології досі не визначено. Проте виявлено ряд захворювань, що містять тісні причинно-наслідкові зв'язки з повторними викиднями. Чітко встановлено, що до репродуктивних втрат можуть призводити генетичні вади, аномалії анатомії репродуктивної системи, імунологічні порушення, ендокринологічні захворювання, запальні захворювання органів малого тазу, та навіть нез'ясована етіологія. Одним з захворювань, що займає лідируючі позиції в розподілі етіологічних факторів звичного переривання вагітності є хронічний ендометрит (ХЕ). Складність лікування звичного невиношування на фоні ХЕ пов'язана з відсутністю стандартизованого підходу щодо діагностики даних порушень. Хронічний ендометрит є предметом наукових досліджень багато років, проте питання оптимізації лікувально-діагностичних підходів і усунення асоційованих з хронічним ендометритом репродуктивних порушень залишається надзвичайно актуальним. Ультразвукова діагностика є чутливим, проте не специфічним методом діагностики ХЕ, оскільки не реєструє патогномічних ультрасонографічних симптомів. Тим не менше, неоднорідність структури ендометрія, порушення товщини ендометрія, невідповідність його параметрів фази циклу є найбільш поширеними ознаками ХЕ під час ультрасонографії. Біопсія ендометрію з подальшим патоморфологічним аналізом є основним методом для підтвердження запального процесу ендометрію. З метою забору матеріалу використовувалися два методи: пайпель-біопсія та біопсія за допомогою гістероскопії. Дослідження біоптатів, спрямоване на виявлення плазматичних клітин було основним методом діагностики ХЕ протягом багатьох десятиліть. Проте ряд похибок змусили шукати більш надійні маркери для верифікації даної патології. Стандартне гістологічне виявлення плазматичних клітин в зразках ендометрію підтвердило ХЕ лише у 68,06% досліджуваних жінок, тоді як імуногістохімічна реєстрація експресії CD-138 в цих самих обстежуваних жінок дала 100% показник. Саме тому біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом щодо експресії CD-138 є «золотим стандартом» в діагностиці ХЕ.

Ключові слова: звичне невиношування, хронічний ендометрит, біопсія ендометрію, ІГХ, плазматичні клітини, CD-138.

Nevhadovska Pavlina Mykolaivna, Postgraduate Student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, pavlina0408@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4104-3253>, Vinnytsia, Ukraine

Chechuga Serhii Bronislavovych, MD, Professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, chchuga.doc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0614-4534>, Vinnytsia, Ukraine

Diagnosis of chronic endometritis in women with habitual miscarriage

Habitual miscarriage is an acute medical and socio-economic problem today. Unfortunately, no matter how high-tech progress in medicine has been in recent years, a clear determination of the etiology has not yet been determined. However, a number of diseases have been identified that have a close cause-and-effect relationship with repeated miscarriages. It has been clearly established that genetic defects, anatomical anomalies of the reproductive system, immunological disorders, endocrinological diseases, inflammatory diseases of the pelvic organs, and even unexplained etiology can lead to reproductive losses. Chronic endometritis (CE) is one of the diseases that occupies a leading position in the distribution of etiological factors of habitual termination of pregnancy. The complexity of treating habitual miscarriage on the background of CE is associated with the lack of a standardized approach to the diagnosis of these disorders. Chronic endometritis has been the subject of scientific research for many years, but the issue of optimizing treatment and diagnostic approaches and eliminating reproductive disorders associated with chronic endometritis remains extremely relevant. Ultrasound diagnostics is a sensitive, but not specific, method of diagnosing CE, as it does not register pathognomonic ultrasonographic symptoms. Nevertheless, heterogeneity of the structure of the endometrium, violation of the thickness of the endometrium, inconsistency of its parameters with the phase of the cycle are the most common signs of CE during ultrasonography. Endometrial biopsy followed by pathomorphological analysis is the main method for confirming the inflammatory process of the endometrium. For the purpose of taking the material, two methods were used: pipel biopsy and biopsy with the help of hysteroscopy. Examination of biopsies aimed at the detection of plasma cells has been the main method of diagnosis of CE for many decades. However, a number of errors forced the search for more reliable markers for the verification of this pathology. Standard histological detection of plasma cells in endometrial samples confirmed CE in only 68.06% of the examined women, while immunohistochemical registration of CD-138 expression in these same examined women gave a 100% indicator. That is why endometrial biopsy followed by immunohistochemical analysis for the expression of CD-138 is the "gold standard" in the diagnosis of CE.

Key words: habitual miscarriage, chronic endometritis, endometrial biopsy, IGH, plasma cells, CD-138.

Вступ. Звичний аборт (ЗА) – визначається як наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчилися викиднем [5].

За даними Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) 2011 для встановлення даного діагнозу необхідно три і більше репродуктивних втрати поспіль до 24 тижнів гестації [9], на противагу Американському товариству репродуктивної медицини (ASRM) та рекомендаціям Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) 2017 р. RPL, що фіксують критерій двох втрат [7].

Етіологія звичного невиношування чітко не встановлена. Роль надається різноманітним факторам: генетичні вади, анатомічні аномалії жіночих статевих органів, ендокринні та імунологічні порушення, запальні захворювання органів малого тазу, а також нез'ясована етіологія.

Останні роки змінилися пріоритети, щодо етіологічного чинника. Особливу роль надають хронічному ендометриту, як представнику запальних уражень репродуктивної системи жінки.

Найбільші показники поширення ХЕ відзначені саме у хворих з звичним невиношуванням вагітності, при цьому частота даного захворювання в цих групах становить до 73% [1, 3].

Саме тому чіткий стандартизований алгоритм детермінація ХЕ є дуже важливим аспектом у при плануванні успішної гестації.

Вчасна діагностика захворювання ендометриту є найбільш актуальною у жінок з безпліддям і звичним невиношуванням захворювання. Вона базується на ехографічних критеріях зміни структури ендометрії та доплерометрії судин, спеціальних гістероскопічних ознаках і «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрію [8, 11, 13].

Саме тому метою нашого дослідження було визначення основних діагностичних критеріїв ХЕ у жінок із звичним невиношуванням.

Методологія та методи дослідження. В дослідженнях взяли участь 120 жінок з діагнозом «Звичне невиношування», які звернулися до клініки Інномед м.Вінниця. Середній вік обстежених жінок становив $27,25 \pm 0,29$ р. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при $P < 0,05$. Даний показник вказує, що патологію звичного невиношування найбільше вражає розквіт репродуктивного віку жінки.

Одним із головних завдань першочергово ставилося з'ясувати причину повторних переривань вагітностей. В ході аналізу клініко-анамнестичних даних, а також оцінки лабораторно-інструментальних методів обстеження всіх пацієнток було розподілено за етіологічним фактором ЗА.

При зборі анамнезу враховувалися дані загального соматичного, акушер-гінекологічного, спадкового анамнезів. Вивчення особливостей соціального анамнезу та професійних шкідливостей. Дані критерії є важливими для вивчення факторів ризику ЗА.

Об'єктивне обстеження та лабораторно-інструментальні методи діагностики включали типові загально-

клінічні аналізи (загальний аналіз крові та сечі, коагулограма, біохімічний аналіз крові, аналіз крові для визначення групи крові та резус-фактора, аналіз крові на RW тощо), а також більш специфічні показники, такі як :

- обстеження на урогенітальні інфекції;
- вимірювання базальної температури та кольпоцитологія;
- визначення рівня гормонів та їх метаболітів (статеві гормони, за показами гормони гіпофіза, щитовидної залози та наднирників) ;
- генетичне обстеження (каріотип подружжя) ;
- імунологічне обстеження за показаннями (АВО та Rh антитіл; антитіла до фосфоліпідів, кардіоліпінів, $\beta 2$ глікопротеїду та фетальних антигенів, визначення вовчакового антикоагулянту, антитіла до хоріонічного гонадотропіну; антиспермальні та антиоваріальні антитіла і т.д.)

Серед інструментальних методів обстеження в обов'язковому порядку проводилося ультразвукове дослідження органів малого тазу (УЗД ОМТ) ; гістеросальпінгографія та гістероскопія за показаннями; біопсія ендометрія з подальшим морфологічним аналізом.

Огляд суміжних спеціалістів призначався за показаннями (ендокринолога, імунолога, генетика, нефролога, психотерапевта, ЛОР, терапевта, невролога).

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз отриманих даних дозволив розділити жінок за етіологічним фактором переривання вагітності.

З 120 жінок генетичний фактор як основна етіологічна причина звичного невиношування була зафіксована у 4 жінок, анатомічні вади статевих органів у 2 жінок. 12 жінок мали імунологічні причини переривання вагітностей, 30-ендокринологічні. Максимальна кількість жінок, а саме 72 жінки в ході обстеження отримали лабораторне підтвердження хронічного ендометриту, як фактора ризику повторних репродуктивних втрат.

Основною метою нашого науково дослідження було саме вивчення особливостей діагностики ХЕ як етіологічного чинника ЗА. Оскільки останнім часом він займає провідні позиції серед інших причин. Тому створення правильного алгоритму діагностично-лікувальних підходів щодо ХЕ є запорукою успішного попередження повторних репродуктивних втрат.

Хронічний ендометрит має «стерту» клінічну симптоматику. Здебільшого жінки скаржилися на порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, дисменорею, тазовий біль чи диспареунію, лейкоорею, інколи лихоманку, загальне нездужання і т.д. На жаль картина типова, проте абсолютно неспецифічна, що неодноразово підтверджувалося науковими працями багатьох науковців [6, 12, 14].

Важливим етапом діагностики є УЗД ОМТ, оскільки вказує на анатоμο-фізіологічні особливості репродуктивної системи жінки, дозволяє підтвердити чи спростувати ряд патологічних станів.

Основними ознаками, що виявлялися у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ були:

- неоднорідність структури ендометрію, що зустрічається в абсолютній більшості обстежуваних пацієнток (80,56% при $n=72$).

Таблиця 1

Розподіл пацієнок за методом забору гістологічного матеріалу

Метод забору матеріалу	Кількість пацієнок, яким проведена процедура	
	Абс.	Відн (%)
Пайпель-біопсія	47	65,28
Гістероскопія	25	34,72

– Зміна товщини ендометрія (неатипова залозиста гіперплазія (34,72% при n=72) або атрофія. (20,83% при n=72). Чітко спостерігається перевага в сторону стоншення товщини шару ендометрію < 0,6 см в II половині менструального циклу.

– Невідповідність товщини ендометрію фазі циклу, що призводить до труднощів імплантації в подальшому.

Ультрасонографія є сучасним, високочутливим методом діагностики. Проте специфічних маркерів під час УЗД ОМТ, що вказуватимуть виключно на ХЕ, досі не зафіксовано.

Саме тому, найбільш високоінформативним та специфічним методом діагностики є біопсія ендометрію з подальшим гістологічним дослідженням.

Згідно нашого дослідження, забір біопсійного матеріалу проводився двома методами: за допомогою гістероскопії чи пайпель-біопсії.

Після забору біоптатів (зразків ендометрію) тим чи іншим методом обов'язковим є гістологічне дослідження.

Стандартним методом підтвердження ХЕ протягом багатьох років було виявлення плазматичних клітин. Проте даний метод має ряд неточностей, а отже не є повноцінним.

Перш за все, невелику кількість плазматичних клітин у біопсії ендометрію важко ідентифікувати на зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином. Крім того, гістологічні зміни проліферативної та секреторної фаз ендометрію також можуть перешкоджати виявленню плазматичних клітин та діагностиці ХЕ. Даний факт часто висвітлювався як проблемний момент в діагнос-



Рис. 1. Розподіл пацієнок за етіологією звичного невиношування

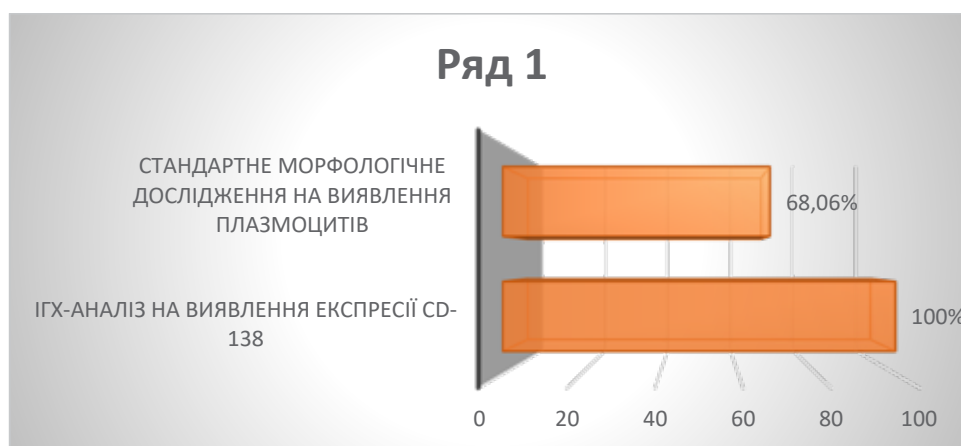


Рис. 2. Порівняльна характеристика методу верифікації ХЕ

тиці ХЕ, адже плазматичні клітини в зразках ендометрію можуть здатися морфологічно подібними на інші стромальні клітини та лейкоцити [2, 4, 10].

Саме тому, нами було вирішено провести додаткове обстеження, а саме імуногістохімічний аналіз зразків ендометрію, щодо експресії CD-138.

При патоморфологічному дослідженні плазматичні клітини, виявлені за рахунок фарбування гематоксилін-еозином в зразках ендометрію, були виявлені у 49 жінок. На противагому даному показнику, CD-138 був зареєстрований у кожній із 72 жінок. Різниця на 31,94% вказує на більшу ефективність та достовірність результатів при застосуванні ІГХ, в порівнянні з типовим гістологічним аналізом.

Чітка детермінація специфічного маркера CD-138 дозволяє вчасно та достовірно верифікувати діагноз ХЕ, нівелюючи всі похибки досліджень. Саме тому, «золотим стандартом» в верифікації ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення експресії CD-138.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Невгадовська П.М. –збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті. Чечуга С.Б.- ідея, мета, збір матеріалу дослідження.

Висновки

1. Звичне невиношування є поліетіологічною та мультифакторіальною проблемою акушерства та гінекології сьогодення. Протягом останніх років одну з лідируючих позицій серед етіологічних факторів посідає хронічний ендометрит.

2. На жаль, відсутні клінічні патогномонічні симптоми хронічного ендометриту. Існує ряд ультрасонографічних ознак, які найчастіше реєструються при ХЕ: неоднорідність ендометрію (80,56%), порушення товщини (34,72%) та його невідповідність фазі циклу (20,83%).

3. Біопсія ендометрію з подальшим гістологічним дослідженням є основним методом діагностики ХЕ. Проте ряд труднощів, пов'язаних з порушенням ідентифікації плазматичних клітин на зрізах забарвлених гематоксилін-еозином сприяли зміну вектору в сторону ІГХ.

4. Біопсія ендометрію з подальшим ІГХ реєстрацією CD-138 є 100% надійним, високоефективним та специфічним методом верифікації ХЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arshakian AK. Optymyzatsiya taktyky vedeniya patsyentok s pryvichnim nevinashyvanyem beremennosty u khronycheskym endometrytom na etape prehravydamoi podhotovky [dys. ... kand. med. nauk.]. Moskva; 2017. 150 [In Russian].
2. Herlihy, N. S., Klimczak, A. M., Titus, S., Scott, C., Hanson, B. M., Kim, J. K., ... & Scott, R. T. (2022). The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(2), 473-479.
3. Kimura, F., Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., ... & Murakami, T. (2019). Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(5), 951-960
4. Li, Y., Xu, S., Yu, S., Huang, C., Lin, S., Chen, W., ... & Zeng, Y. (2021). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women?. *American Journal of Reproductive Immunology*, 85(5), e13369.
5. Nakaz MOZ Ukrainy vid 3.11.2008. Pro zatverdzhennia klinichnykh–protokoliv z akusherskoi ta hinekolohichnoi dopomohy «Nevynoshuvannia vahitnosti». [In Ukrainian]
6. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43:185–92.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.02
8. Puente E Alonso L Laganà AS Ghezzi F Casarin J Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Fertil Steril*. 2020.;13(4):250-256.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. New draft guideline outlines best practice for treating recurrent miscarriage. London: RCOG. 2021.
10. Sahasrabudhe, N., Mobasser, M., Reznik, S. E., & Williams, Z. (2017). Chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Current obstetrics and gynecology reports*, 6(1), 55-61.
11. Serebrennikova KH Arutiunian NA Alokhin AI. Diahnostyka ta klinichni kryterii khronichnoho endometrytu. *hinekologii*. 2018;20(6):53–59. [In Ukrainian]
12. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Aug 4;26(3):538-546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015. PMID: 35621273; PMCID: PMC9355436.
13. Sklyarova V., Kyshakevych I, Chaikivskyi R. Epidemiolohiia khronichnoho endometrytu u zhinok. 2020 [In Ukrainian]
14. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 5;12(11):2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711. PMID: 36359553; PMCID: PMC9689541.