

DOI: 10.12731/2218-7405-2014-7-11

УДК 618.145

**ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ КАК «МАТОЧНЫЙ ФАКТОР»
БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ - ВАЖНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ
ПРОБЛЕМА В РОССИИ**

Виткина О.А., Троиц Е.Б., Костючек И.Н.

Бесплодие в браке - важная медико-социальная проблема, приводящая к снижению рождаемости. При комплексном обследовании женщин из бесплодных пар, включающем гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, выявлен высокий процент патологии эндометрия, как «маточного фактора» бесплодия: гиперпластические процессы, хронический эндометрит и их сочетание. При хроническом эндометрите имеет место нарушение экспрессии рецепторов половых стероидов, маркера клеточной пролиферации Ki-67 и маркера апоптоза (p53) в эндометрии, что создает патологический симптомокомплекс, способствующий развитию и прогрессированию гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: «маточный фактор» бесплодия; гиперпластические процессы эндометрия; хронический эндометрит; рецепторы эстрогенов и прогестерона; маркер клеточной пролиферации (Ki-67), маркер апоптоза (p53).

**PATHOLOGY OF ENDOMETRIUM AS «THE UTERINE FACTOR»
OF INFERTILITY IS THE IMPORTANT MEDICAL AND
SOCIAL PROBLEM IN RUSSIA**

Vitkina O.A., Troik E.B., Kostjuchek I.N.

Infertility is the important medical and social problem which decreases the birth rates. Complex examination the women with infertility, including histological, and immunohistochemical study of endometrial biopsies revealed high percentage of endometrial pathology: endometrial hyperplasia, chronic endometritis and their combination, as so called «the uterine factor» of infertility. In chronic endometritis we observed: the disturbance in expression of the sex steroids receptors, marker of cell proliferation Ki-67 and marker of apoptosis (p53) in the endometrium. That creates a pathological syndrome, leading to the development and progression of endometrial hyperplasia.

Key words: «uterine factor» of infertility; endometrial hyperplasia; chronic endometritis; receptors of estrogens and progesterone; marker of cell proliferation (Ki-67); marker of apoptosis (p53).

По данным Федеральной службы государственной статистики в 2013 году в России произошла естественная убыль населения, коэффициент которой составил 0,02 на 1000 жителей, т.к. смертность в очередной раз превысила рождаемость. Средний показатель уровня рождаемости по стране считается низким и составляет 1469 детей на 1000 семейных пар. Актуальной проблемой в нашей стране, имеющей не только медицинское, но и социальное значение, остается бесплодие в браке. В России доля бесплодных браков достигает 17% и не имеет тенденции к снижению, т.е. бесплодны 4-4,5 млн супружеских пар.

Так называемый «маточный фактор», в т.ч. патология эндометрия, является достаточно частой причиной бесплодия в браке. При обследовании пациенток с нарушением репродуктивной функции и неудачными попытками применения методов ВРТ в большом проценте случаев выявляются гиперпластические процессы в слизистой оболочке матки (гиперплазия и полипы эндометрия), и хронический эндометрит, а также их сочетание.

Гиперпластические процессы в эндометрии (ГПЭ) находят почти у каждой 4 женщины с бесплодием [2,с.793]. Полипы эндометрия выявляют в

среднем у 13-20% женщин с бесплодием [2,с.793;3,с.22;14,с.301]. По мнению большинства авторов ГПЭ обусловлены абсолютной или относительной гиперэстрогенией [1,с.50;2,с.793;4,с.41;8,с.9]. Но существуют данные, что ГПЭ могут развиваться и на фоне отсутствия гормональных нарушений [6,с.53;8,114]. Помимо системных гормональных изменений в формировании ГПЭ большое значение может иметь неадекватная реакция эндометрия на оказываемые воздействия. Как считают некоторые авторы, наибольшей информативностью обладают не абсолютные значения концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона, а их соотношение [6,с.55;8,с.114]. В разных исследованиях получены сходные результаты: достаточно высокая экспрессия рецепторов в гиперплазированной эндометрии, отсутствие корреляции между уровнем экспрессии и концентрацией половых гормонов в крови [1,с.15;4,с.41;6,с.53]. Это можно объяснить как возможной гиперэстрогенией, стимулирующей синтез рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), так и зависимостью уровня их экспрессии и чувствительности к действию половых стероидов от концентрации других биологически активных факторов и особенностей микроокружения (факторов роста, простогландинов, цитокинов и т.д.) [6,с.54;8,с.120]. Многие исследования показывают, что пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу и активации клеточной пролиферации. Одним из показателей клеточной пролиферации может служить повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Апоптоз является общим механизмом регулируемой (программированной) гибели клеток в нормальных и патологических процессах. Показано, что при простой гиперплазии эндометрия показатели апоптоза (p-53, CD 95, APO-protein, FASR) соответствуют более низким значениям по сравнению с нормальным эндометрием [6,с.55;8,с.20]. При анализе перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний у больных с ГПЭ, помимо миомы матки и аденомиоза, часто встречаются воспалительные заболевания органов малого таза, в т.ч. эндометриты [6,с.53;9,с.9].

Хронический эндометрит (ХЭ) - хронический воспалительный процесс в эндометрии, приводящий к нарушению его морфофункционального строения, иммунореактивности и рецептивности.[7,с.6] Выявляемость хронического эндометрита при бесплодии по данным разных авторов колеблется от 8 и до 68% [2,с.882;7,с.8;11,с.437]. Частота этого процесса у женщин, имеющих в анамнезе неудачную попытку ЭКО и переноса эмбриона, достигает 60% [2,с.882;7,с.8;12,с.438; 14,с.289;]. Показатели частоты у женщин с привычным невынашиванием по данным ЦНИИАГ и Перинатологии им. В. И. Кулакова составляет – более 70% [67,с.8;] . К особенностям течения этой патологии в современных условиях относится то, что большинство эндометритов протекает латентно и не имеет ярких клинических проявлений. Единственным симптомом может быть бесплодие неясного генеза. В анамнезе может не быть указаний на перенесенные ранее урогенитальные инфекции, внутриматочные вмешательства, использование ВМК. Исследования последних лет показали, что на фоне ХЭ происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне, что выражается в увеличении инфильтрации эндометрия иммунокомпетентными клетками, возрастании титров антиэндометриальных аутоантител, усиление пролиферации клеток, о чем свидетельствует увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki- 67 в клетках железистого эпителия и в строме, повышение уровня экспрессии факторов роста, имеет место нарушение процессов апоптоза. [3,с.12;7,с.20].

Продолжается дискуссия об оценке рецепторного статуса эндометрия у больных с ХЭ. В одних исследованиях наблюдали ослабление экспрессии ER и особенно PR в эпителиальных и стромальных клетках [3,с.13], в других - наоборот отмечали гиперэкспрессию рецепторов стероидных гормонов [7,с.53] . Гистологическая диагностика ХЭ в ряде случаев бывает недостаточной в связи с субъективностью интерпретации, особенно при слабо выраженных морфологических признаках воспаления. Появление в практике иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования эндометрия, сущность

которого заключается в определении количественного содержания иммунокомпетентных клеток в эндометрии (маркеров ХЭ), значительно повысило диагностическую ценность морфологических методов при верификации ХЭ. По данным зарубежной и отечественной литературы для диагностики хронического воспаления в эндометрии могут быть использованы различные маркеры: CD56, CD138, CD16, CD4, CD68, CD14, CD8, CD20, HLADR [3,с.11;7,с.52;11,с.437]

Материалы и методы исследования: В исследование вошли 158 пациенток 21-38 лет (средний возраст-29,5 лет). Критерии включения в исследование: нарушение репродуктивной функции, неудачные попытки ЭКО, выявленные на УЗИ изменения эндометрия (неоднородность эхоструктуры, асимметрия, несоответствие толщины фазе менструального цикла). Кроме анализа данных анамнеза, рутинного гинекологического обследования, обследования на урогенитальные инфекции (УГИ), гормонального скрининга, УЗ исследования органов малого таза, проводилось гистологическое и ИГХ исследование с определением рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в железах и строме, маркеров ХЭ (CD16, CD20, CD68, CD8, CD56, HLA-DR, PAX-5), маркеров клеточной пролиферации и апоптоза (Ki-67,p-53), посев и ПЦР исследование на УГИ образцов эндометрия, полученных путем гистероскопии или Пайпель-биопсии.

Результаты исследования и их обсуждение: у 77 пациенток (49%) бесплодие было первичное, у 81 (51%)-вторичное. Неэффективные попытки применения методов ВРТ имели место у 49 человек (31%). В результате исследования у 80 (50,7%) пациенток были выявлены ГПЭ (простая гиперплазия без атипии и/или полипы). Признаки ХЭ были обнаружены в 77 (48,7%) случаях. При этом сочетание гиперпластических процессов и хронического воспаления наблюдалось у 52 женщин (что составило 33% от общего числа больных и 65% от больных с гиперпластическими процессами). При ХЭ только у 25 (32%) пациенток в анамнезе было указание на какое-

либо внутриматочное вмешательство и у 20 (26%) – на перенесенные ранее урогенитальные инфекции. При обследовании биоптатов эндометрия с помощью ПЦР и посева удалось выявить инфекционный фактор только у 10 (12%) пациенток. У пациенток с ХЭ (с ГПЭ и без) преобладал трубно-перитонеальный фактор бесплодия (38%), сочетание трубно-перитонеального и эндокринного фактора наблюдалось в 22 % случаев, у 21 женщины (27%) фактор бесплодия расценен как эндокринный, у 7 (9%) - мужской и у 3 (4%) - выявить какую-либо конкретную причину бесплодия не удалось («необъяснимое бесплодие»). При ГПЭ без признаков ХЭ в 82% преобладал эндокринный фактор.

Экспрессия ER и PR была достоверно выше при гиперпластических процессах слизистой оболочки полости матки, чем при их сочетании с хроническим эндометритом ($p < 0,001$). [таб.1]

Таблица 1

Уровни экспрессии рецепторов в железах и строме эндометрия (по системе H-score)

	ER в железах (M±m)	ER в строме (M±m)	PR в железах (M±m)	PR в строме (M±m)
ГПЭ с ХЭ	141,3±8,7	122,74±6,87	114,81±12,85	153,11±9,04
ГПЭ без ХЭ	229,67±6,2 ***	217,17±6,35 ***	189,67±10,6 ***	181,67±8,42 ***

Примечание:***- различия достоверны ($p < 0,001$)

Необходимо отметить, что при гиперпластических процессах в сочетании с хроническим эндометритом имело место нарушение соотношения ER и PR в эндометрии и неравномерность их экспрессии в железах и строме по сравнению с гиперплазией без воспалительного компонента. Также отсутствовала корреляция между степенью экспрессии ER и PR и уровнем половых стероидов в периферической крови.

Показатель клеточной пролиферации Ki-67 был выше у пациенток с ГПЭ без ХЭ, чем у женщин с ГПЭ при наличии хронического воспаления ($p < 0,001$), что свидетельствует о повышении клеточной пролиферации в слизистой оболочке полости матки у таких пациентов и дисбалансе процессов пролиферации и апоптоза. [рис.1]

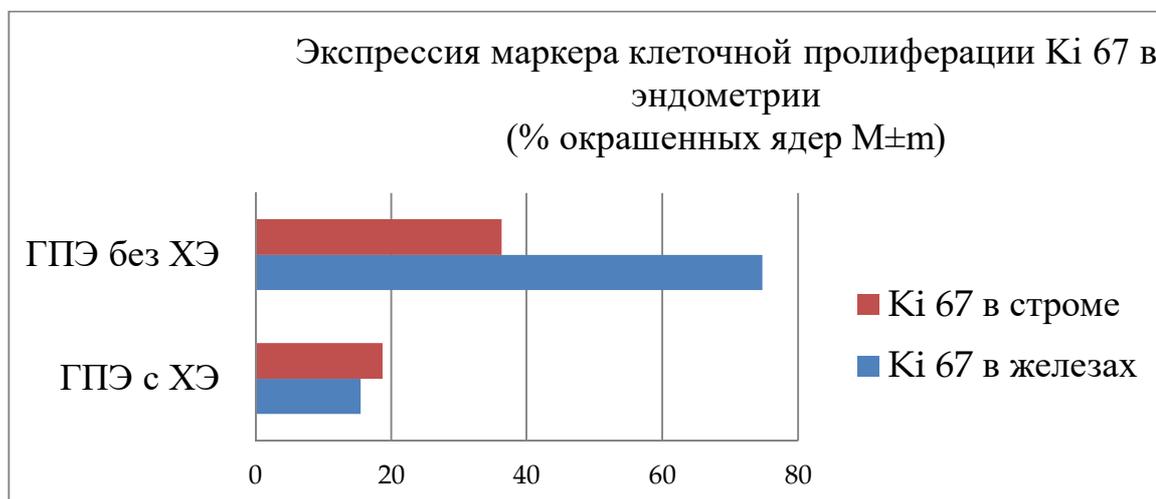


Рисунок 1.

Но при этом был выявлен более высокий уровень экспрессии маркера апоптоза (p53) в эндометрии пациенток с ГПЭ с хроническим воспалением по сравнению с уровнем p53 у пациенток с ГПЭ без ХЭ. [таб.2]

Таблица 2

Уровень экспрессии маркера апоптоза (p53) в эндометрии

Ген p53	ГПЭ с ХЭ (% окрашенных клеток, M±m)	ГПЭ без ХЭ (% окрашенных клеток, M±m)
Железы эндометрия	1,21±0,09***	0,47±0,09
Строма эндометрия	1,13±0,10***	0,20±0,07

Примечание:***- различия достоверны ($p < 0,001$)

Изменение рецепторного статуса в сторону снижения ER и PR без гистологических и ИГХ признаков ХЭ наблюдали у 20 человек (12,7%), что приводило к нарушению секреторной трансформации эндометрия. Только у 33 (29%) пациенток патологических изменений эндометрия выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют, что при ХЭ в эндометрии возникает патологический симптомокомплекс: инфильтрация иммуннокомпетентными клетками, нарушением процессов пролиферации и запрограммированной клеточной гибели, нарушением экспрессии рецепторов половых гормонов в строме и железах, их чувствительности и соотношения, что, в конечном итоге, способствует возникновению и поддержанию, усугубляет и мешает лечению ГПЭ.

Заключение. Таким образом, при обследовании женщин с нарушением репродуктивной функции необходимо иметь ввиду возможную патологию эндометрия, как «маточного фактора» бесплодия в браке. Пациенткам с ГПЭ при бесплодии с целью исключения сопутствующего воспалительного процесса необходимо проводить комплексное гистологическое и ИГХ исследование биоптатов эндометрия с определением экспрессии ER и PR и маркеров воспаления, посев и ПЦР исследование для верификации инфекционного фактора при наличии воспаления. При лечении ГПЭ, возникших в сочетании с ХЭ, необходимо учитывать все звенья и общность патогенеза этих патологических процессов. В комплексной терапии ГПЭ и ХЭ возможно использование иммуномодулирующих препаратов, препаратов способствующих нормализации процессов апоптоза и клеточной пролиферации, гормональных средств и препаратов восстанавливающих микроциркуляцию в эндометрии. Все это требует дальнейшего исследования с целью оптимизации лечения и наиболее быстрого достижения поставленных целей, т. е. купирования клинической симптоматики, восстановления структурно-функционального потенциала эндометрия, отсутствия рецидива гиперпластического процесса и, в конечном итоге, реализации репродуктивной функции пациенток, уменьшения количества бесплодных пар, повышения рождаемости в нашей стране.

Список литературы

1. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2009. 48с.

2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1027 с.
3. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. С-Петербург, 2009. 40 с.
4. Самойлова А.В., Кострова Е.В. Особенности экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону при гиперплазии эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. т. VIII, выпуск 1. С. 38-43.
5. Серебренникова К.Г., Самойлов М.В. Особенности состояния эндометрия у пациенток с бесплодием // Материалы XXII международной конференции РАРЧ. Геленджик, 2012. С. 55.
6. Станоевич И.В. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. т. 7. №2. С. 52-56
7. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
8. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия. М.: Практическая медицина, 2009. 171 с.
9. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012. 284 с.
10. Яманова М.В., Салмина А.Б. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации. М.: Медика, 2009. 208 с.
11. Johnston-MacAnanny E, Hartnett J, Engmann L. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertility and Sterility. 2010. vol. 93(2). pp. 437-441.

12. Klentzeris L.D., Bulmer J.N. Lymphoid tissue in the endometrium of women with unexplained infertility: morphometric immunohistochemical aspects // *Human Reproduction*. 1994. vol. 12(6).pp. 235-239
13. Mazur M.T., Kurman R.J. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. A practical approach*. N.Y.: Springer Science+Business Media, 2005.215 p.
14. Sharkey A., Smith S. The endometrium as a cause of implantation failure // *Best Practice and Research Clinic Obstetrics and Gynecology*. 2003.vol. 17(2).pp. 289-307

References

1. Kuznetsova I.V. *Giperplasticheskie protsessy endometriya* [Hyperplastic processes of endometrium]. Moscow: Med. Academy named after I.M.Sechenov, 2009. 48 p.
2. Kulakov V.I., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii* [Guideline in outpatient care in obstetrics and gynecology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007.1027 p.
3. Mikhina E.A. *Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s beplodiem i nevyshivaniem beremennosti: Avtoref. dis. ... doct. med. nauk.* [Morphofunctionality of the endometrium in women with infertility and miscarriage: Thesis abstract ... Doctor of Medical Science.]. S-Peterburg, 2009. 40 p.
4. Samoylova A.V., Kostrova E.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. vol. VIII, no. 1 (2009):38-43
5. Serebrennikova K.G., Samoylov M.V. *Materialy XXII mezhdunarodnoy konferentsii RARCh* [Materials of the XXII international conference of the Russian Association of the Human Reproduction].Gelendzhik,2012. p.55
6. Stanoevich I.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [The problems of gynecology, obstetrics and Perinatology].vol.7, no. 2 (2008):52-56
7. Sukhikh G.T.,Shurshalina A.V. *Khronicheskiy endometrit* [Chronic endometritis]. Moscow:GEOTAR-Media, 2010.64 p.
8. Tabakman Yu.Yu. *Rak endometriya* [Endometrial cancer]. Moscow: Pract. Medicine, 2009. 258 p.

9. Sheshukova N.A. *Giperplasticheskie protsessy endometriya: kliniko-morfologicheskie aspekty, prognosticheskie kriterii razvitiya, differentsirovanny podkhod k lecheniyu: Dis. ... d-ra med. nauk.* Moscow, 2012. 284 p.
10. Yamanova M.V., Salmina A.B. *Endokrinnoe besplodie: kletochnaya i molekulyarnaya patologiya implantsii* [Endocrine infertility: cellular and molecular pathology in implantation]. Moscow: Medika, 2009. 208 p.
11. Johnston-MacAnanny E, Hartnett J, Engmann L. *Fertility and Sterility*. Vol.93, no 2 (2010): 437-441.
12. Klentzeris L.D., Bulmer J.N. *Human Reproduction*. Vol.12, no 6 (1994): 235-239
13. Mazur M.T., Kurman R.J. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings .A practical approach*. New York: Springer Science+Business Media, 2005. 215 p.
14. Sharkey A., Smith S. *Best Practice and Reseach Clinic Obstetrics and Gynecology*. Vol.17, no 2 (2003): 289-307.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Виткина Ольга Александровна, врач гинеколог-репродуктолог

Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им.Н.И. Пирогова»

набережная реки Фонтанки, 154, г. Санкт-Петербург, 190020, Россия

Троик Евгения Борисовна, заведующая кафедрой Акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, д.м.н., профессор

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России

ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

olgvita@gmail.com

Костючек Ирина Николаевна, врач патоморфолог, к.м.н.

Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им.Н.И. Пирогова»

набережная реки Фонтанки, 154, г. Санкт-Петербург, 190020, Россия

DATA ABOUT THE AUTHORS

Vitkina Olga Aleksandrovna, gynecologist-reproductologist

St.Petersburgs Clinical Complex of «National Medicosurgical center named after N. Pirogov»

Fontanka, 154, St. Petersburg, 190020, Russia

Troik Evgenija Borisovna, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, professor

Northwestern State Medical University

Kirochnaya street, 41, St. Petersburg, 191015, Russia

olgvita@gmail.com

Kostjuchek Irina Nikolaevna, pathologist

St.Petersburgs Clinical Complex of «National Medicosurgical center named after N. Pirogov»

Fontanka, 154, St. Petersburg, 190020, Russia

Рецензент:

Орлов В.М., профессор кафедры Акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России