



## ПРЕИМУЩЕСТВА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

© В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** В настоящее время в России отмечается высокая частота бесплодных браков и спонтанных аборт. Одной из основных причин нарушения фертильности женщин является патология эндометрия. Структурная и функциональная неполноценность эндометрия, вызванная патологическими воспалительными процессами, закономерно приводит к нарушению процесса имплантации и клинически проявляется бесплодием и пренатальными потерями. Поиски решений лечения патологии эндометрия исключительно актуальны для профилактики репродуктивного здоровья общества. Основными причинами патологии эндометрия являются неадекватная гормональная регуляция, острый и хронический воспалительные процессы (эндометрит). Для хронического эндометрита часто характерны длительное бессимптомное течение и сложность первичной диагностики. Диагностические подходы в верификации хронического эндометрита непрерывно видоизменялись на протяжении последних десятилетий. Сегодня диагноз базируется на комплексной оценке целого ряда клинических, морфологических, инструментальных данных. Особое внимание при верификации хронического эндометрита уделяется иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию эндометрия. Метод позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет существенную роль для определения тактики лечения. Особая роль отводится иммуногистохимическому методу при выявлении вирусной этиологии хронического эндометрита, так как этот метод позволяет достоверно выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит; иммуногистохимический анализ; вирус простого герпеса; цитомегаловирус; вирус Эпштейн–Барр.

## ADVANTAGES OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

© V. A. Kolmyk, R. A. Nasyrov, G. F. Kutusheva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Currently in Russia there is a high frequency of infertile marriages and spontaneous abortions. One of the main causes of fertility for women is endometrial pathology. Structural and functional deficiency of the endometrium caused by pathological inflammatory processes, naturally leads to disruption of implantation and clinically infertility and prenatal losses. Search for solutions to the treatment of endometrial pathology extremely relevant for the prevention of reproductive health of society. The main causes of endometrial pathology is inadequate hormonal regulation, acute and chronic inflammation (endometritis). For chronic endometritis is often characterized by a long asymptomatic and complexity of initial diagnosis. A special place in the course of chronic endometritis belongs herpes infection. Its prevalence among young population is high enough. Herpes infections can affect almost all organs and systems of the host. Diagnostic approaches to verification of chronic endometritis constantly adapting over the past decades. Today, the diagnosis is based on a comprehensive assessment of a number of clinical, morphological, instrumental data. Particular attention is paid to the verification of chronic endometritis immunohistochemical study of the endometrium. This method allows not only to identify the type of infectious agent, but also to establish a process phase that has a significant role in determining treatment strategy. Special role in identifying immunohistochemical viral etiology of chronic endometritis, because this method can reliably detect the presence of antigens to different viral agents.

**Key words:** chronic endometritis; immunohistochemical research; virus of simple herpes; cytomegalovirus; virus Epstein–Barr.

В настоящее время в России отмечается высокая частота бесплодных браков — до 15% и спонтанных аборт — до 10–15% [4], что привело к формированию приоритетного направления социальной и экономической политики страны в осуществлении контроля и профилактики репродуктивного здоровья нации.

Одной из основных причин нарушения фертильности женщин является патология эндометрия. Эндометрий представляет собой эволюционно возникшую уникальную ткань, подвергающуюся циклической модификации под воздействием половых стероидных гормонов яичников. Тканевое ремоделирование, направленное на подготовку к имплантации, включает последовательные процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [8]. Структурная и функциональная неполноценность эндометрия, вызванная патологическими воспалительными процессами, закономерно приводит к нарушению процесса имплантации и клинически проявляется бесплодием и пренатальными потерями. Поиски решений лечения патологии эндометрия исключительно актуальны для профилактики репродуктивного здоровья общества [7].

Основными причинами патологии эндометрия являются неадекватная гормональная регуляция, острый и хронический воспалительные процессы (эндометрит). Для хронического эндометрита часто характерны длительное бессимптомное течение и сложность первичной диагностики.

Хронический эндометрит (ХЭ) — клинко-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепторный аппарат слизистой оболочки тела матки [3].

Хронический эндометрит как отдельная нозологическая форма был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г. Этому событию предшествовала полувековая дискуссия о возможном существовании хронического воспаления эндометрия, подвергающегося циклической трансформации и способного к ежемесячной десквамации функционального слоя.

По этиологическому фактору хронический эндометрит разделяют на неспецифический и специфический (табл. 1).

По данным В.П. Сметник (2007 г.), хронический эндометрит — клинко-анатомическое понятие. Выделяют следующие его морфологические варианты:

- атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;
- кистозный, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты;
- гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

Хронический эндометрит, несмотря на многочисленность научных исследований и сведений о его значительной распространенности (60–65%), продолжает оставаться *terra incognita* современной гинекологии [9]. Значимость этой нозологии определяется значительными трудностями ее распознавания. Однако следует сказать о недостаточном внимании специалистов к необходимости оптимизации профилактики и лечения женщин с ХЭ как к резерву повышения фертильности. Неизменно высокая частота ХЭ опровергает причастность проблемы к разряду банальных, более того, контрарверсии последних лет постулируют уход от однобокого

Таблица 1

Классификация хронического эндометрита по этиологическому фактору (С. Buckley, 2002)

Эндометрит	Характеристика
Неспецифический	Специфическая флора в эндометрии не выявляется. Воспаление развивается на фоне ВМС, лучевой терапии органов малого таза, при бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациентов, при использовании оральных контрацептивов
Специфический	1. Хламидийные — <i>Chlamydia trachomatis</i>
	2. Вирусные — ВПГ, ЦМВ, ВИЧ
	3. Бактериальные — <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria gonorrhoea</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	4. Микоплазменные — <i>Mycoplasma hominis</i>
	5. Грибковые — <i>Candida</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus glabratus</i>
	6. Протозойные — <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma haematobium</i>
	7. Паразитарные — <i>Enterobius vermicularis</i>
	8. Саркоидоз

восприятия заболевания исключительно как классического гнойно-воспалительного процесса, осложняющего, согласно статистике, каждый 4–5-й хирургический аборт [5].

С современной точки зрения ХЭ характеризуется следующими особенностями [1, 3]:

- изменение этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры;
- увеличение резистентности флоры к фармакотерапии;
- трансформация клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичического течения;
- несоответствие клинических проявлений и структурных изменений в эндометрии.

Так, воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и персистенцию вирусов. По данным многих исследователей, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин является наличие ассоциаций 2–3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [1, 2]. Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции (вирус простого герпеса, герпес-зостер), цитомегаловирус, энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В), аденовирусы [1, 2]. В литературе описан также ряд клинических ситуаций, когда в ткани эндометрия в качестве моноинфекции выявляли вирусы простого герпеса (ВПГ) или цитомегалии.

Особое место в течении хронического эндометрита принадлежит герпетической инфекции. Ее распространенность среди молодой части населения достаточно высокая. Герпесвирусная инфекция способна поражать практически все органы и системы организма хозяина. Ухудшение экологической обстановки, рост стрессовых ситуаций, нерациональное назначение лекарственных препаратов приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний, на фоне которых происходит активация и генерализация персистирующей герпетической инфекции. Герпетический эндометрит возникает, как правило, у страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса и вызван длительной персистенцией ВПГ в эндометрии [2, 6].

Диагностические подходы в верификации ХЭ непрерывно видоизменялись на протяжении последних десятилетий. Сегодня диагноз базируется на комплексной оценке целого ряда клинических, морфологических, инструментальных данных. Комплексный метод диагностики ХЭ позволил улучшить

верификацию данной патологии на 64,6% по сравнению с гистологическим подтверждением ХЭ после проведения только кюретажа эндометрия.

Особое внимание при верификации хронического эндометрита уделяется иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию эндометрия. Метод является высокоспецифичным и высокочувствительным. Кроме того данный метод позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет существенную роль для определения тактики лечения. Особая роль отводится ИГХ-исследованию при выявлении вирусной этиологии ХЭ, так как этот метод позволяет достоверно выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам.

В качестве иллюстрации приводятся два клинических случая, демонстрирующих высокую значимость ИГХ метода в верификации инфекционного агента.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 29 лет, обратилась в женскую консультацию после выскабливания полости матки по поводу очередной замершей беременности.

Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Б-3 (все беременности наступали спонтанно), Р-1 (в 2007 г.), беременность, роды, послеродовый период протекали без осложнений. В 2009 и 2013 г. были произведены выскабливания полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша на раннем сроке беременности. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР-real time на репродуктивно значимые инфекции (материал для исследования — отделяемое цервикального канала) — результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла взят аспират из полости матки при помощи кюретки Riple. Полученный материал был подвергнут гистологическому, ИГХ исследованию, также с целью верификации бактериального агента была выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрии с железами ранней и средней стадии пролиферации с умеренной лимфоидной инфильтрацией стромы.

По данным ИГХ исследования были выявлены антигены к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу (интенсивность реакции к ВПГ-2+, ЦМВ-2+).

По данным масс-спектрометрии были выявлены: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium Coccoides*.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Н., 32 лет, обратилась в женскую консультацию с жалобам на отсутствие беременности при регулярной половой жизни на протяжении 3 лет. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Б-2, из них первая беременность закончилась медицинским абортom в 2003 г. на сроке 8/9 недель (со слов пациентки послеоперационный период протекал без осложнений), вторая беременность закончилась срочными родами. Беременность протекала на фоне угрожающего выкидыша на ранних сроках. Роды, послеродовый период протекали без осложнений. Муж пациентки, 35 лет, обследован у уролога, выполнена спермограмма — патологии не выявлено.

При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР-real time на репродуктивно значимые инфекции (материал для исследования — отделяемое цервикального канала) — результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла взят аспират из полости матки при помощи кюретки Рiple. Полученный материал был подвергнут гистологическому, ИГХ исследованию, также с целью верификации бактериального агента была выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрий с железами ранней и средней стадии пролиферации с выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы.

По данным ИГХ исследования были выявлены антигены к вирусам простого герпеса и Эпштейна–Барр (интенсивность реакции к ВПГ-3+, к вирусу Эпштейн–Барр-2+, рисунок 1).

По данным масс-спектрометрии были выявлены: *Propionibacterium freudenreihii*, *Clostridium Cocoides*.

В обоих случаях на основании клинико-лабораторных данных был диагностирован хронический эндометрит бактериально-вирусной этиологии.



Рис. 1. Антигены к вирусу простого герпеса в клетках стромы эндометрия, ×400

Оба клинических случая ярко демонстрируют неотъемлемость проведения ИГХ исследования с целью выявления вирусной инфекции при диагностированном хроническом эндометрите с целью восстановления репродуктивной функции пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекции. М.: 2004.
2. Макаров О.В. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2007.
3. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2005.
5. Соснина, В.В. Морфологические и иммунопатологические изменения в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием 1 триместра. Материалы III российского форума «Мать и дитя»: тезисы докладов. М.; 2003; 206.
6. Шишкин М.К., Исаков В.А., Ермоленко. Герпесвирусные инфекции. В кн.: Избранные вопросы терапии инфекционных болезней. Руководство для врачей. Под ред. Лобзина Ю.В. СПб.: Фолиант; 2005; 636–40.
7. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*. 2014; 21 (5): 640–47.
8. Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2006; 85 (9): 1120–4.
9. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. Lower genital tract infection and endometritis: insight into sub-clinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 56–63.

## REFERENCES

1. Barinskiy I.F. Gerpесvirusnyye infektsii — immunodefitsitnyye zabolevaniya XXI veka. Aktual'nye problemy gerpесvirusnykh infektsii [Herpes virus infection, immunodeficiency diseases of the XXI century. Actual problems of herpes infection]. M.: 2004.
2. Makarov O.V. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V. Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyy иммунитет [Miscarriage, infection, and innate immunity]. M.: GEOTAR-Media; 2007.
3. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2010.

4. Sidel'nikova V.M. Privychnaya poterya beremennosti [Habitual pregnancy loss]. M.: Triada-X; 2005.
5. Sosnina, V.V. Morfologicheskie i immunopatologicheskie izmeneniya v endometrii u zhenshchin s privychnym nevyvashivaniem 1 trimestra [Morphological and immunopathological changes in the endometrium in women with recurrent pregnancy loss 1 trimester]. Materialy III rossiyskogo foruma "Mat' i ditya": tezisy dokladov. M.; 2003; 206.
6. Shishkin M.K., Isakov V.A., Ermolenko. Gerpесvirusnye infektsii [Herpes virus infection]. V kn.: Izbrannye voprosy terapii infektsionnykh bolezney. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod. red. Lobzina Yu.V. SPb.: Foliant; 2005; 636–40.
7. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*. 2014; 21 (5): 640–47.
8. Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2006; 85 (9): 1120–4.
9. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 56–63.

◆ Информация об авторах

*Колмык Вера Александровна* — аспирант. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

*Насыров Руслан Абдуллаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

*Кутушева Галия Феттыховна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

*Kolmyk Vera Aleksandrovna* — Postgraduate Student. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

*Nasyrov Ruslan Abdullaevich* — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

*Kutusheva Galiya Fettykhovna* — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.