Давыдова Александра Александровна [1], Сулима Анна Николаевна [2], Загорулько Галина Валентиновна [3]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к.м.н.
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н.
[3] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра медицинской и фармацевтической химии, старший преподаватель.
Эл. почта: akzag@mail.ru

Краткий обзор иммуногистохимических маркеров в современной диагностике хронического эндометрита

Аннотация. Хронический эндометрит - достаточно широко распространенная, коварная патология, практически не имеющая ярко выраженных симптомов и проявляющаяся бесплодием в естественном цикле и безрезультатными попытками ЭКО. Основным методом диагностики хронического эндометрита является морфологическое исследование. В данной статье обобщается отечественный и зарубежный современный опыт использования иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита.
Ключевые слова: хронический эндометрит, морфология, иммуногистохимия.

Хронический эндометрит представляет собой хронический воспалительный процесс, протекающий с поражением функционального и базального слоёв эндометрия.

Многочисленные исследования показали, что частота хронического эндометрита (ХЭ) при бесплодии составляет от 0,2 до 46% [1].

Бесплодие и самопроизвольный выкидыш очень часто могут быть связаны с хроническим эндометритом [1, 2, 3]. Недавние исследования показали, что распространенность хронического эндометрита составила 14% у пациенток с рецидивирующими имплантационными потерями после ЭКО [4], а у женщин с хроническим эндометритом частота имплантации более низкая (11,5%) в цикле ЭКО после лечения, чем у пациентов без хронического эндометрита (32,7%) [5].

Как известно, «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита является патогистологическое исследование. Материал для гистологического исследования следует брать на 7-10 день менструального цикла, то есть в среднюю или начало поздней стадии пролиферации. Основными морфологическими критериями хронического эндометрита являются следующие микроскопические изменения [6]:

- Поверхностный отек стромы с очаговым ранним распадом нейтрофилов;
- Слабовыраженные пролиферативные изменения желез эндометрия, не соответствующие дню менструального цикла;
- Наличие воспалительных инфильтратов, состоящих из гистиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, единичных эозинофилов и формирование лимфоидных фолликулов с обязательным наличием плазматических клеток. Такие инфильтраты при хроническом воспалительном процессе располагаются как в базальном, так и в функциональном слоях эндометрия. Клетки воспалительного ряда обнаруживаются не только в строме, но и интерэпителиально в железах.

- При длительном течении заболевания в строме отмечается очаговый, преимущественно перигландулярный, фиброз и склероз стенок спиральных артерий.

- Наличие эозинофилов также может указывать на наличие хронического воспалительного процесса и необходимости поиска плазматических клеток в инфильтрате [7].

В некоторых работах обсуждаются различные варианты микроскопических изменений эндометрия при хроническом эндометрите, обусловленные этиологическими, иммунологическими факторами, активностью процесса и длительностью течения его [8,9].

Однако, учитывая то, что некоторые морфологические изменения могут косвенно свидетельствовать не только о хроническом эндометрите, но и наблюдаться при дисфункциональных маточных кровотечениях, на фоне стромальной патологии, гиперпластических процессов, необходимо использовать для улучшения диагностики иммуногистохимические исследования [10].

Самым распространенным маркером в диагностике хронического эндометрита является CD138 (syndecan-1). После окрашивания иммуногистохимическим методом CD138 мембрана плазматических клеток дает сильное положительное окрашивание, тогда как цитоплазма проявляла слабое положительное окрашивание. При этом, ядра имеют округлую форму и располагаются на одной стороне клетки, а плотный хроматин располагается радиально вдоль ядерной мембраны, образуя подобие колеса. Некоторые авторы утверждают, что для постановки патогистологического диагноза хронический эндометрит достаточно обнаружить одну CD138-позитивно окрашенную клетку, другие же настаивают на том, что для верификации такого диагноза необходимо обнаружить пять и более положительно окрашенных клеток в каждом поле зрения при увеличении 400 [11,12,13].

В ряде работ проводилось исследование лимфоцитарной подгруппы эндометриального воспалительного инфильтрата. Так, в 2009 году было изучено соотношение CD56-позитивных, CD16-негативных и CD3-позитивных клеток в случаях хроничекого эндометрита и в здоровом эндометрии. Установлено, что при хроническом эндометрите процент CD56-позитивных и CD16-негативных клеток значительно ниже, чем в эндометрии здоровых женщин, в то время, как процент CD3-позитивных клеток значительно выше [14].

При ИГХ исследовании микроциркуляторного русла было установлено, что эндотелий проявляет иммунореактивность к молекуле адгезии селектин Е и хемокину CXCL13 вместе с иммунореактивностью к CXCL1 в железистом эпителии при хроническом эндометрите, но не в интактном эндометрии [15].

Большой интерес среди репродуктологов вызвали исследования, посвященные лейкемии-ингибирующему фактору (LIF). Установлено, что уровень LIF в функциональном слое эндометрия низкий в пролиферативную фазу повышается сразу после овуляции и продолжает повышаться вплоть до средней стадии фазы секреции. LIF подавляет дифференцировку клеток, не оказывая влияния на пролиферативную активность. Синтез LIF активируют интерлейкин -1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF) [16]. Установлено, что при хроническом эндометрите интенсивность экспрессии LIF резко снижается, что свидетельствует о значительном подавлении рецептивности эндометрия [17].

Учитывая, что хронический воспалительный процесс сопровождается нарушением рецептивности эндометрия к стероидным гормонам, рядом ученых проведено исследование экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при хроническом эндометрите. Было установлено, что ткань эндометрия, как железы, так и строма при хроническом эндометрите характеризуется снижением экспрессии рецепторов как эстрогена, так и прогестерона, по сравнению с интактным

эндометрием, а также хаотичным характером распределения этих рецепторов в ткани [18].

В 2014 году в Москве было проведено масштабное исследование, посвященное определению иммунологических нарушений в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите. Исследовательская панель включала маркеры иммуноглобулинов M (IgM) и G (IgG), маркер макрофагов, к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР), фактору некроза опухолей α (ФНО-α), трансформирующему фактору роста β_1(ТФР-β_1), маркер пролиферации Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, индуктору апоптоза Bax. Ранее было установлено, что провоспалительные цитокины имеют слабовыраженную экспрессию в тканях с длительно текущим воспалительным процессом [19]. Иммуногистохимическое исследование московских специалистов показало, что при хроническом эндометрите определяется высокий уровень экспрессии макрофагами провоспалительного цитокина ФНО-α. Экспрессия проангиогенного фактора СЭФР также превышала показатели у здоровых пациентов. Соотношения Bcl-2/Bax при хроническом эндометрите смещается в сторону активации механизмов программированной клеточной гибели [20].

Заключение. При всей многогранности иммунологических, пролиферативных и гемодинамических нарушений хронический эндометрит по-прежнему остается сложной клинической и патологоанатомической задачей, требующей глубокого научного подхода и внимательного изучения. Иммуногистохимическое исследование несколько облегчает постановку диагноза хронический эндометрит, однако не решает ее полностью. В качестве основного иммуногистохимического диагностического маркера на данный момент предлагается использовать CD138, и в дополнение такие лейкоцитарные маркеры как CD56, CD16, CD3, а также маркеры молекулярной адгезии - селектин E и хемокин CXCL13.

Ссылки на источники

1. Kasius JC The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, Devroey P, Broekmans FJ // Fertility and Sterility. - 2011 - № 96(6) – p.1451–6.
2. Polisseni F Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF // Gynecologic and Obstetetric Investigation. - 2003. - № 55(4). – p.205–10.
3. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / Kitaya K. // Fertility and Sterility. – 2011. - № 95(3). – p.1156–8.
4. Bouet PE Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / Bouet PE, El HH, Monceau E, Gariepy G, Kadoch IJ, Sylvestre C // Fertility and Sterility. – 2016 - № 105(1) – p.106–10.
5. Johnston-MacAnanny EB Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization /Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA // Fertility and Sterility. – 2010. - № 93(2). – p. 437–41.
6. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // Архив патологии. - 2000 - № 3 (62) – С. 48–52.
7. Adegboyega PA Relationship between eosinophils and chronic endometritis / Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. // Human pathology. – 2010. - Jan;41(1). – p.33-37.

8. Greenwood SM Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / Greenwood SM, Moran JJ // Obstetrics and Gynecology. – 1981. - № 58(2) – p.176–84.
9. Kiviat NB Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis / Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Wasserheit JN, Paavonen JA, Bell TA, Critchlow CW, Stamm WE, Moore DE, Holmes KK // American Journal of Surgical Pathology. - 1990. - № 14(2). – p.167–75.
10. Gilmore H. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown / Gilmore H., Fleischhacker D, Hecht JL. // Human pathology. – 2010. - № 38(4). – p. 581-584.
11. Bayer-Garner IB Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2004. - № 128(9). – p.1000–3.
12. Ilene B. Bayer-Garner Plasma Cells in Chronic Endometritis are Easily Identified When Stained with Syndecan-1 / Ilene B. Bayer-Garner, Soheila Korourian // Modern pathology. - 2001. - № 14(9). – p.877–879.
13. Vidyavathi Kannar Evaluation of Endometrium for Chronic Endometritis by Using Syndecan-1 in Abnormal Uterine Bleeding / Vidyavathi Kannar, Harendra Kumar Malligere Lingaiah, Venigalla Sunita // Journal of laboratory physicians. - 2012 - № 4(2) – p. 69–73.
14. Matteo M. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, Rosenberg P, Castellana L, Specchia G, Liso A. // American journal of reproductive immunology. – 2009. - № 61(5) – p.322-329.
15. Kotaro Kitaya Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis / Kotaro Kitaya, Tadahiro Yasuo // Modern Pathology. – 2010. - № 23 – p.1136–1146.
16. Expression of interleukin (IL)-11 receptor by the human endometrium in vivo and effects of IL-11, IL-6 and LIF on the production of MMP and cytokines by human endometrial cells in vitro / [B. A. Cork, E. M. Tuckerman, T. C. Li, S. M. Laird] // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8, № 9. – P. 841–848.
17. Казачков Е.Л. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Хелашвили И.Г., Мирошниченко Л.Е. //Научные ведомости БелГУ.Серия Медицина. Фармация. – 2013. – №25(168). – Выпуск 24. – стр. 127-131.
18. Ткаченко Л.В. Двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. // Гинекология. – 2016. - №1. – С.40-44.
19. Рыбалка А.Н. Особенности экспрессии провопалительных цитокинов в ткани тазовых спек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.Н.Рыбалко, А.Н.Сулима, А.А.Давыдова, Е.К.Яковчук, С.С. Аникин // Juvenis scientia. – 2016. - №3. – С.29-31.
20. Гогсадзе Л.Г. Предгравидарная подготовка и особенности течения беременности и родов у пациенток с хроническим эндометритом [Текст]: автореф. дис. на соиск. Учен. степ. канд. мед. наук (14.01.01) / Гогсадзе Лия Григориевна; ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России. - Москва, 2014. – 25 с.