

УДК 618.14-002.2:618.39

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ
КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ****Ю. А. Лызикова****Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: оценить иммуногистохимические и микробиологические особенности эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли 40 (66,67 %) пациенток с невынашиванием беременности, группу сравнения составили 20 (33,33 %) пациенток без патологии репродуктивной функции, проходивших обследование с целью прегравидарной подготовки. Всем пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия, также проведено культуральное исследование материала, полученного из полости матки. Биопсию эндометрия у пациенток проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 29 (72,50 %) пациенток с невынашиванием беременности, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 28,06$, $p < 0,001$). Микроорганизмы в полости матки обнаружены у 22 (55,00 %) пациенток с невынашиванием беременности и у 1 (5,00 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 14,10$; $p = 0,0002$), у 15 (37,50 %) пациенток основной группы наблюдался массивный рост микроорганизмов ($\chi^2 = 10,00$; $p = 0,002$). Преобладающим видом микроорганизмов в полости матки является *Escherichia coli*, выделенный у 11 (27,50 %) пациенток с невынашиванием беременности ($\chi^2 = 6,00$; $p = 0,03$).

Заключение. Невынашивание беременности ассоциировано с хроническим эндометритом у 72,50 % пациенток ($p < 0,001$). В случае сочетания хронического эндометрита и невынашивания беременности происходит инфильтрация эндометрия CD-56 лимфоцитами ($p < 0,001$), что приводит к развитию локальных иммунных реакций распознавания оплодотворенной яйцеклетки и репродуктивным потерям. Персистенция инфекции в эндометрии у 55,00 % пациенток основной группы ($p = 0,0002$) может не только привести к серьезным осложнениям со стороны матки, но и повлиять на здоровье плода и новорожденного, что обуславливает необходимость микробиологического исследования эндометрия для решения проблемы невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание, хронический эндометрит, CD56.

Objective: to evaluate the immunohistochemical and microbiological features of the endometrium in female patients with miscarriage.

Material and methods. 60 female patients of reproductive age have been examined. The study group comprised 40 (66.67%) patients with miscarriage, the comparison group included 20 (33.33%) patients without reproductive pathology who had been examined before pregnancy. All the patients underwent the immunohistochemical examination of the endometrium and cultural study of the material obtained from the uterine cavity. Endometrial biopsy in the patients was performed depending on the duration of the menstrual cycle on 7–9 days after ovulation using the aspiration curette ProfiCombi («Simurg», Belarus).

Results. During the immunohistochemical examination of the endometrium 29 (72.50 %) patients with miscarriage were diagnosed with chronic endometritis, the comparison group did not reveal the pathology ($\chi^2 = 28.06$, $p < 0.001$). Microorganisms in the uterine cavity were detected in 22 (55.00 %) patients with miscarriage and in 1 (5.00 %) patient of the comparison group ($\chi^2 = 14.10$; $p = 0.0002$), 15 (37.50 %) patients of the study group observed massive growth of microorganisms ($\chi^2 = 10.00$; $p = 0.002$). The predominant type of microorganisms in the uterine cavity was *Escherichia coli*, isolated in 11 (27.50 %) patients with miscarriage ($\chi^2 = 6.00$; $p = 0.03$).

Conclusion. Miscarriage is associated with chronic endometritis in 72.50 % of the patients ($p < 0.001$). The combination of chronic endometritis and miscarriage leads to the infiltration by CD56-lymphocytes ($p < 0.001$), which causes the development of local immune reactions of the recognition of the fertilized ovum and reproductive losses. Persistent infection in the endometrium in 55.00 % patients of the study group ($p = 0.0002$) can cause serious complications not only for the uterus, but also can affect the health of the fetus and newborn, which demands the microbiological examination of the endometrium aimed at the solution of the problem of miscarriage.

Key words: miscarriage, chronic endometritis, CD56.

Yu. A. Lyzikova**Chronic Endometritis as a Cause of Miscarriage****Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Jul-Sep; Vol 61 (3): 29-32****Введение**

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к хроническому эндо-

метриту, который рассматривается как одна из основных причин нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бес-

плодия, неудачных попыток ЭКО, гиперпластических процессов эндометрия [1–4].

На сегодняшний день частота репродуктивных потерь, связанных с невынашиванием беременности, не имеет тенденции к снижению [5–8]. В большинстве случаев этиология и возможный патогенез прерывания беременности остаются невыясненными. Доказано, что иммунологические причины играют большую роль в неудачах оплодотворения и имплантации. Так, имплантация эмбриона при нормальной беременности сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов и изменением клеточного состава в децидуализованном эндометрии. Нарушение локального иммунного ответа приводит к нарушению ключевых процессов, обеспечивающих дальнейшее прогрессирование беременности [9–12].

Изменение и расширение представлений об этиологии и патогенезе невынашивания беременности повлечет за собой развитие новых диагностических подходов и терапевтических стратегий, направленных на профилактику репродуктивных потерь и коррекцию осложненного течения беременности.

Данная статья посвящена исследованию состояния эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности, что важно для составления плана лечебных мероприятий и прегравидарной подготовке в дальнейшем.

Цель исследования

Оценить иммуногистохимические и микробиологические особенности эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы

Выполнено проспективное «случай-контроль» исследование. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, индекс массы тела от 20 до 30. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, прием гормональных лекарственных средств на момент исследования, злокачественные новообразования в анамнезе, индекс массы тела более 30, наружный генитальный эндометриоз, терапия кортикостероидами, антифосфолипидный синдром.

В исследование включено 60 пациенток репродуктивного возраста (40 пациенток — основная группа, 20 — группа сравнения). Медиана среднего возраста обследованных пациенток основной группы составила 29,00 (27,00; 30,08) лет, в группе сравнения 28,80 (27,54; 29,00) года. Всеми пациентками, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп проводили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь) на 7–9-й день после овуляции в зависимости от

длительности менструального цикла. В качестве материала для исследования использовали образцы эндометрия. Биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине с фосфатным буфером. Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротормом микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost («Thermo Scientific», Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили согласно стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, «Diagnostic Biosystems», США) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit («Diagnostic Biosystems», США). Срезы заключали под предметные стекла с использованием монтирующей среды Biomount («BioOptica», Италия). Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 400$ с использованием микроскопа Nikon Eclipse 50i, цифровой фотокамеры DS-F1 и пакета программ NiS-Elements («Nikon», Япония). Результатом было количество DAB-позитивных клеток в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$.

Видовую идентификацию возбудителя в материале и чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора с использованием диагностических карт для обнаружения грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных и микроаэробных бактерий (VITEK2, «Biomérieux», Российская Федерация). При обнаружении клинически значимых бактерий в результате исследования указывался характер роста на первичных питательных средах (на среде обогащения), вид выделенных микроорганизмов и результат полученной антибиотикограммы.

Нормальность распределения числовых параметров определялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты были представлены в виде Me (25 %; 75 %). Сравнительный анализ между группами исследования проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в сравниваемых группах использован непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием пакета программы «Statistica», 8.0 [13].

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 60 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли 40 (66,67 %) пациенток с невынашиванием беременности, группу сравнения составили 20 (33,33 %) пациенток без патологии репродуктивной функции, проходивших обследование с целью прегравидарной подготовки.

Анализ показал высокую частоту гинекологической патологии среди пациенток с невынашиванием беременности. Фоновые заболевания шейки матки были у 8 (20,00 %) пациенток основной группы и у 5 (25,00 %) пациенток группы сравнения. Хронический сальпингофорит перенесли 12 (30,00 %) пациенток с невынашиванием беременности, в группе сравнения данная патология не встречалась. Беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий прервалась у 7 (17,50 %) пациенток основной группы.

Таким образом, у пациенток с невынашиванием беременности отмечена высокая частота гинекологической патологии — 25 (62,50 %) ($\chi^2 = 7,50$, $p = 0,01$).

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 29 (72,50 %) пациенток с невынашиванием беременности, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 28,06$, $p < 0,001$). Медиана экспрессии CD56 в эндометрии составила 15,40 (13,60; 18,60) в основной группе ($p < 0,001$).

Среди обследованных пациенток микроорганизмы в полости матки выявлены у 22 (55,00 %) пациенток с невынашиванием беременности и у 1 (5,00 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 14,10$; $p = 0,0002$).

Результаты культурального исследования материала из полости матки представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты культурального исследования материала из полости матки

Вид микроорганизма	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 20)	Статистическая значимость различий между группами
<i>Escherichia coli</i>	11 (27,50 %)	—	$\chi^2 = 6,00$; $p = 0,03$
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (10,00 %)	—	$\chi^2 = 1,70$; $p = 0,46$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (12,50 %)	—	$\chi^2 = 2,50$; $p = 0,14$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	1 (5,00 %)	$\chi^2 = 2,03$; $p = 0,15$
<i>Candida albicans</i>	1 (2,50 %)	—	$\chi^2 = 0,51$; $p = 0,47$
<i>Candida glabrata</i>	1 (2,50 %)	—	$\chi^2 = 0,51$; $p = 0,47$

У пациентки группы сравнения рост микроорганизмов был получен со среды обогащения, у 15 (37,50 %) пациенток с невынашиванием наблюдался массивный рост микроорганизмов ($\chi^2 = 10,00$; $p = 0,002$). Следует отметить, что у 1 (5,00 %) пациентки группы сравнения определение микроорганизмов в эндометрии не сопровождалось изменением иммунокомпетентных клеток и не было ассоциировано с репродуктивными потерями.

У пациентки группы сравнения выделенный из полости матки микроорганизм *Staphylococcus epidermidis* показал чувствительность ко всем антибактериальным препаратам, кроме бензилпенициллина и оксацилина. В основной группе *Streptococcus agalactiae* оказался устойчив во всех случаях к клиндамицину, тетрациклину, нитрофурантоину.

Устойчивость *Escherichia coli* к бензилпенициллину и ампициллину, триметоприму с сульфаметаксозолом выявлена у всех пациенток основной группы. Резистентность *Escherichia coli* к амоксициллину с клавулановой кислотой выявлена у 3 (27,50 %) пациенток. Во всех случаях *Enterococcus faecalis* показал устойчивость к гентамицину, эритромицину и тетрациклину.

Резистентность *Enterococcus faecalis* к ципрофлоксацину, левофлоксацину, ванкомицину была определена в 2 (50,00 %) случаях.

Следует отметить, что у 7 (24,14 %) пациенток основной группы хронический эндометрит не сопровождался определением микроорганизмов в полости матки, необоснованное назначение антибактериальной терапии в этом случае может привести к росту антибиотикорезистентности.

Выводы

1. У пациенток с невынашиванием беременности отмечена высокая частота гинекологической патологии — 25 (62,50 %) ($\chi^2 = 7,50$, $p = 0,01$).

2. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 29 (72,50 %) пациенток с невынашиванием беременности, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 28,06$, $p < 0,001$).

3. Невынашивание беременности ассоциировано с изменением локального иммунитета: медиана экспрессии CD56 в эндометрии составила 15,40 (13,60; 18,60) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определялся ($p < 0,001$).

4. Массивный рост микроорганизмов в эндометрии определен у 15 (37,50 %) пациенток с невынашиванием, у 1 (5,00 %) пациентки группы сравнения рост микроорганизмов был получен со среды обогащения ($\chi^2 = 10,00$; $p = 0,002$).

Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ госрегистрации 20164462 от 05.12.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Козырева ЕВ, Давидян ЛЮ, Кометова ВВ. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский Медико-Биологический Журн.* 2017;2:56-62. doi: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218.

2. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:509-17.

3. Лызикова ЮА, Зиновкин ДА. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии Foxp3 и CD56 в эндометрии. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2019;1:35-40.

4. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews [Электронный ресурс]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. [дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

5. Манухин ИБ, Семенцова НА, Митрофанова ЮЮ, Лившиц ЛЮ. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Мед Совет.* 2018;7:46-49. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.

6. Плужникова ТА, Комаров ЕК. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журн Акушерства и Женских Болезней.* 2015;5:55-61.

7. Карпеев СА, Тапильская НИ. Состояние микробиоты у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга.* 2018;3-4:8-13.

8. Амян ТС, Кречетова ЛВ, Перминова СГ, Вторинина ВВ. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с цитотоксической, киллерной и регуляторной функцией у женщин с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и Гинекология.* 2017;12:78-83. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.78-83>.

9. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage [Электронный ресурс]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 10. Art.No.: CD000112. doi: 10.1002/14651858.CD000112.pub3. [Дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

10. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage [Электронный ресурс]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5 [Дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

11. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques [Электронный ресурс]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 3. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub3. [Дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

12. Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, Broekmans FJ, Sunkara SK. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. doi: 10.1002/14651858.CD012856.pub2. [Дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2002. 512 с.

REFERENCES

1. Kozyreva EV, Davidyan LYU, Kometova VV. Hronicheskij endometrit v aspekte besplodiya i nevnashivaniya beremennosti.

Ulyanovskij Mediko-Biologicheskij Zhurn. 2017;2:56-62. doi: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218 (in Russ.).

2. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:509-17.

3. Lyzikova YUA, Zinovkin DA. Klinicheskaya harakteristika pacientok s besplodiem i immunogistohimicheskaya ocenka ekspressii Foxp3 i CD56 v endometrii. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2019;1:35-40. (in Russ.).

4. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews [Electronic resource]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. [Date of application June 20, 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>

5. Manuhin IB, Semencova NA, Mitrofanova YUYU, Livshic LYU. Hronicheskij endometrit i nevnashivanie beremennosti. *Meditsinskij Sovet.* 2018;7:46-49. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49. (in Russ.).

6. Pluzhnikova TA, Komarov EK. Znachenie pregravidarnoj podgotovki zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti v anamneze. *Zhurn Akusherstva i Zhenskikh Boleznej.* 2015;5:55-61. (in Russ.).

7. Pluzhnikova TA, Komarov EK. Znachenie pregravidarnoj podgotovki zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti v anamneze. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznej.* 2015;5:55-61. (in Russ.).

8. Amany TS, Krechetova LV, Perminova SG, Vtorushina VV. Osobennosti subpopulyacionnogo sostava limfocitov perifericheskoy krovi s citotoksicheskoy, killernoy i regul'yatornoy funkciey u zhenshchin s povtornymi neudachami implantatsii v programmah vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2017;12:78-83. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.78-83>. (in Russ.).

9. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage [Electronic resource]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 10. Art.No.: CD000112. doi: 10.1002/14651858.CD000112.pub3. [Date of application June 20, 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

10. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage [Electronic resource]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub5. [Date of application June 20, 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

11. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques miscarriage [Electronic resource]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 3. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub3. [Date of application June 20, 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

12. Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, Broekmans FJ, Sunkara SK. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction [Electronic resource]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019, Issue 4. doi: 10.1002/14651858.CD012856.pub2. [Date of application June 20, 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

13. Rebrova OYu. Statisticheskij analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie prikladnykh programm Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра акушерства и гинекологии
тел. моб.: +375 29 668 88 76,
e-mail: lyzikovayulia@yandex.by
Лызикова Юлия Анатольевна.

Сведения об авторах

Лызикова Ю.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, Republic of Belarus,
5 Lange Street, Gomel,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology
Lyzikova Yu.A.
Mob.tel.: +375 29 668 88 76,
e-mail: lyzikovayulia@yandex.by
Lyzikova Yuliya Anatolyevna

Information about the authors

Lyzikova Yu.A., PhD, Ass. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Gomel State Medical University.