

ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

Б. Б. Негмаджанов, С. Э. Махмудова

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: аномалии развития матки, эндометрий, морфофункциональное состояние, бесплодие, репродуктивное здоровье, рецептивность, клинический анамнез.

Tayanch soʻzlar: bachadon rivojlanish nuqsonlari, endometriy, morfofunktsional holat, bepushtlik, reproduktiv salomatlik, retseptivlik, klinik anamnez.

Key words: uterine anomalies, endometrium, morphofunctional state, infertility, reproductive health, receptivity, clinical history.

Статья посвящена изучению клинко-анамнестических характеристик и морфофункциональных параметров эндометрия у пациенток с врожденными аномалиями развития матки. Проведенный анализ позволяет оценить влияние структурных дефектов органа на рецептивность эндометрия и репродуктивный потенциал женщин. Описаны патогистологические изменения слизистой оболочки матки, характерные для различных типов мальформаций, что имеет важное значение для прегравидарной подготовки.

BACHADON RIVOJLANISH NUQSONLARI BOʻLGAN AYOLLARDA ENDOMETRIYNING TARKIBIY-FUNKSIONAL HOLATINI VA KLINIK PROFILINI BAHOLASH

B. B. Negmadjanov, S. E. Maxmudova

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqola bachadon rivojlanishining tugʻma nuqsonlari boʻlgan bemorlarda endometriyning kliniko-anamnestik xususiyatlari va morfofunktsional parametrlarini oʻrganishga bagʻishlangan. Oʻtkazilgan tahlil organing tarkibiy nuqsonlari endometriy retseptivligiga va ayollarning reproduktiv salohiyatiga taʼsirini baholash imkonini beradi. Turli xil malformatsiya turlariga xos boʻlgan bachadon shilliq qavatining patogistologik oʻzgarishlari tavsiflangan, bu esa pregravidar tayyorgarlik uchun muhim ahamiyatga ega.

EVALUATION OF ENDOMETRIAL MORPHOFUNCTIONAL STATUS AND CLINICAL PROFILE IN PATIENTS WITH CONGENITAL UTERINE MALFORMATIONS

B. B. Negmadjanov, S. E. Makhmudova

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The article is devoted to the study of clinical and anamestic characteristics and morphofunctional parameters of the endometrium in patients with congenital uterine anomalies. The performed analysis allows evaluating the influence of structural organ defects on endometrial receptivity and women's reproductive potential. Pathohistological changes of the uterine mucosa characteristics of various types of malformations are described, which is of great importance for pregravid preparation.

Аномалии развития матки (АРМ) остаются в фокусе внимания современной медицины из-за их существенного деструктивного влияния на репродуктивное здоровье женщин [1–5]. Патогенез данных состояний уходит корнями в период эмбриогенеза и связан с нарушениями формирования, слияния или резорбции мюллеровых протоков. В зависимости от хронологии тератогенного воздействия выделяют различные фенотипы: от аплазии и гипоплазии до различных форм нарушения симметрии и канализации, таких как однорогая, двурогая, удвоенная или седловидная матка, а также наличие внутриматочной перегородки [6, 7].

Статистические данные указывают на доминирование внутриматочной перегородки в структуре пороков (около 55%), в то время как на долю других форм (дворогая, однорогая, седловидная матка и полное удвоение) приходится от 5% до 20% случаев [8]. Несмотря на то, что в общей популяции распространенность патологии варьирует в пределах 5–25%, латентное течение многих форм затрудняет верификацию истинной частоты встречаемости, которая зачастую диагностируется лишь при поиске причин infertility [9].

Механизмы, обуславливающие негативное влияние маточных аномалий на фертильность, до конца не верифицированы. Ключевыми факторами риска традиционно считаются аномальная имплантация, нарушения гистофизиологии эндометрия и сократительный дисбаланс миометрия [13].

Несмотря на развитие репродуктивной медицины, системные представления о структурных и функциональных особенностях эндометрия при врожденных аномалиях развития матки (ВАРМ) в современной литературе практически не представлены. Фундаментальным

остается вопрос о природе выявляемых нарушений: являются ли дефекты слизистой оболочки первичными [6, 7, 24]. (следствием общего дизэмбриогенеза органов мюллерова протока) или они носят вторичный характер, развиваясь на фоне хронической дисфункции и предшествующей хирургической агрессии (ятрогении). [18,21,23].

Цель исследования. Установить корреляцию между клиническими проявлениями и морфо-иммуногистохимическими характеристиками эндометрия у пациенток с пороками развития матки, имеющих в анамнезе серьезные репродуктивные неудачи.

Материалы и методы. На базе центра репродукции «Доктор М-IVF» проведено углубленное обследование 97 женщин. Выборка была стратифицирована на 5 групп в зависимости от анатомического типа мальформации:

Седловидная деформация (n=49);

Внутриматочная перегородка (n=12);

Двуорогая матка (n=16);

Однорогая матка (n=10);

Полное удвоение (uterus didelphys) (n=10).

Методология верификации. Для подтверждения диагноза использовался «золотой стандарт» — сочетание гистеро- и лапароскопического контроля.

Морфологический фундамент работы составили эндометриальные биоптаты, полученные в критические точки менструального цикла:

Фаза пролиферации (8–10 день, n=43) — для оценки регенераторного потенциала.

Фаза секреции (19–24 день, n=78) — для анализа готовности к имплантации («терапевтическое окно»).

Протокол иммуногистохимического (ИГХ) анализа предусматривал верификацию экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (ER и PR), а также количественную и качественную характеристику воспалительного инфильтрата с определением маркеров CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20+ (В-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы) и CD138+ (плазматические клетки). Использовались специфические первичные антитела в стандартных титрах.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с применением пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Тип распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Переменные с нормальным распределением описывали через среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между выборками оценивали с использованием

-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за $p < 0,05$.

Средний возраст обследованных пациенток был сопоставим во всех группах и составил $32 \pm 0,40$ (от 23 до 44) года. Подавляющее большинство женщин (90%) имели нормальные показатели индекса массы тела (ИМТ), среднее значение которого составило $23,7 \pm 0,3$ кг/м² кг/м². Сравнительный анализ антропометрических данных и характеристик менструальной функции не выявил статистически значимых межгрупповых различий. Средний возраст менархе варьировал от 13 до 19 лет. Параметры менструального цикла также находились в пределах физиологической нормы: средняя продолжительность цикла составила $28,6 \pm 0,24$ дня (от 22 до 42 дней), а длительность менструальных выделений — от 4 до 7 суток.

Нарушения менструального цикла по типу нерегулярных ритмов были зафиксированы у 30 (24,8 %) женщин. В ходе сравнительного анализа выявлена неравномерная частота встречаемости изучаемого состояния в зависимости от типа мальформации. Максимальный показатель зафиксирован в группе с однорогой маткой, где патология диагностирована у каждой второй пациентки (50 %). Для сравнения, при седловидной деформации и наличии неполной внутриматочной перегородки частота была существенно ниже — 24,5 % и 17,9 % соответственно.

Особенности болевого синдрома (дисменорея). Наиболее выраженная корреляция с болезненными менструациями отмечена у пациенток с анатомическими дефектами, разделяющими полость: при внутриматочной перегородке (36,8 %) и двуорогой матке (37,5 %). В остальных группах (седловидная, однорогая матка и полное удвоение) интенсивность и частота дисменореи демонстрировали стабильные показатели, не превышающие порога в 30 %.

Характер менструальной дисфункции (АМК). Структура аномальных маточных кровотечений по типу гиперполименореи (обильных менструаций) имела четкую зависимость от объема и площади функционирующего эндометрия:

Пиковые значения наблюдались при полном удвоении матки (40 %) и двурогой форме (31,3 %), что закономерно при увеличении суммарной секретирующей поверхности.

Минимальная частота АМК зафиксирована у пациенток с седловидной маткой (10,2 %), где анатомические изменения минимально влияют на объем теряемой крови.

Жалобы на опсоменорею чаще предъявляли пациентки с удвоением матки (40 %), тогда как при однорогой матке случаев редких менструаций выявлено не было.

Спектр сопутствующей гинекологической патологии был представлен воспалительными процессами малого таза (хронический сальпингоофорит и эндометрит, спаечная болезнь), наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) различной степени тяжести, а также миомой матки (преимущественно интрамуральной и субсерозной локализации).

Инфекционно-воспалительный профиль (Хронический сальпингоофорит).

В структуре коморбидности особое место занимает хронический сальпингоофорит, частота которого демонстрирует прямую зависимость от сложности анатомической реконфигурации органов малого таза:

Пиковая распространенность: Максимальный уровень воспалительных процессов придатков зафиксирован при полном удвоении матки (40,0 %). Вероятно, наличие двух изолированных цервикальных каналов и влагалищ создает дополнительные условия для восходящего инфицирования или нарушения локального иммунного барьера.

Умеренная частота: Пациентки с седловидной деформацией (14,3 %) и внутриматочной перегородкой (13,2 %) продемонстрировали практически идентичные и относительно невысокие показатели вовлеченности придатков в воспалительный процесс.

Минимальный риск: Крайне редко сальпингоофорит верифицировался у женщин с двурогой маткой (6,3 %), а в подгруппе с однорогой маткой воспалительные изменения труб и яичников вовсе не были зафиксированы, что может указывать на специфические особенности дренажной функции данных анатомических форм.

Распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Анализ данных подтверждает гипотезу о высокой корреляции между аномалиями протоков Мюллера и развитием эндометриоза.

Группа высокого риска: Каждая вторая пациентка с полным удвоением матки (50,0 %) страдала от НГЭ. Это подтверждает теорию о значимой роли ретроградного заброса менструальной крови при сложных обструктивных или полубструктивных вариантах строения половых путей.

Стабильный фон: При всех остальных типах мальформаций распространенность эндометриоза оставалась стабильно высокой, варьируя в узком диапазоне от 25,0 % до 31,6 %, что значительно превышает средние популяционные значения.

Ассоциация с миомой матки.

Распределение доброкачественных опухолей миометрия (миомы) выявило их селективную привязанность к определенным формам аномалий:

Взаимосвязь с перегородкой: Наиболее часто миоматозные узлы диагностировались на фоне внутриматочной перегородки (18,4 %) и седловидной формы (10,2 %). Возможно, локальные нарушения кровоснабжения и мышечного тонуса в зонах неполного слияния протоков способствуют инициации пролиферативных процессов.

Отсутствие связи: Примечательно, что у пациенток с однорогой и двурогой маткой миома матки не была выявлена ни в одном случае, что свидетельствует о патогенетическом различии этих состояний.

В современной литературе широко обсуждается высокая частота ассоциации маточных аномалий с генитальным эндометриозом, показатели которой варьируют от 7,7 % при удвоении до 29,4 % при двурогой матке [15, 16]. Несмотря на это, ряд авторов, в частности А. Demir (2011), не находят прямой корреляции между наличием внутриматочной перегородки и распространенностью эндометриоза у женщин с infertility [17].

Анализ соматического статуса и репродуктивного анамнеза обследованных пациенток

1. Состояние мочевыделительной системы

Вопреки классическим литературным данным, указывающим на тесную эмбриогенетическую связь пороков развития матки с аномалиями мочевыводящих путей [18, 19], в рамках данного исследования сочетанная урологическая патология не носила системного характера. Распространенность таких заболеваний, как хронический пиелонефрит, цистит и мочекаменная болезнь, во всех пяти группах оставалась низкой, не превышая порога в 10 %.

2. Структура и длительность бесплодия

Центральной клинической проблемой обследованной когорты стало бесплодие, диагностированное у 53,7 % женщин, с периодом ожидания беременности от 1 года до 15 лет.

Первичное бесплодие: Стало доминирующим фактором для пациенток с наиболее выраженными анатомическими отклонениями. Критические значения зафиксированы при однорогой матке (80,0 %) и полном удвоении (50,0 %). При седловидной форме и наличии перегородки данный показатель был значительно ниже (38,8 % и 26,3 % соответственно).

Вторичное бесплодие: Выявлялось в среднем у 16,3 % обследованных. Наибольшая частота вторичных репродуктивных потерь отмечена в группах с внутриматочной перегородкой (18,4 %) и двурокой маткой (18,7 %).

3. Акушерский анамнез и гестационные риски

В соответствии с мировым научным консенсусом, пороки матки коррелируют с тяжелыми акушерскими осложнениями: от невынашивания до плацентарной недостаточности и аномалий родовой деятельности [20–22]. Ретроспективная оценка анамнеза пациенток подтвердила эти данные:

Дефицит благополучных исходов: Частота родов в срок оказалась критически низкой во всех группах. Наихудший показатель зафиксирован при однорогой матке (всего 1 случай). В группах с седловидной и двурокой маткой отмечено по 4 случая, при внутриматочной перегородке — 6 случаев успешного завершения гестации.

Эктопическая (внематочная) беременность: Данная патология представляет особый интерес в контексте ВАРМ. Случаи внематочной имплантации распределились следующим образом: 4 эпизода у пациенток с седловидной маткой и по 2 случая при наличии перегородки и полного удвоения.

Искусственное прерывание беременности: Артифициальные абортс встречались редко (от 2 до 3 случаев в разных группах), что подчеркивает высокую репродуктивную мотивацию пациенток в данной выборке.

Анализ структуры и частоты репродуктивных потерь в исследуемых группах показан рис 1.

Вне зависимости от анатомического типа порока матки, в структуре репродуктивных потерь I триместра преобладали самопроизвольные выкидыши, частота которых достоверно превышала долю неразвивающихся беременностей ($p < 0,01$).

При наличии внутриматочной перегородки прерывание гестации в среднем сроке $8,5 \pm 0,61$ нед., по всей видимости, этиологически связано с десинхронизацией гравидарной трансформации эндометрия основной полости матки и зоны перегородки, а также с неблагоприятными анатомо-топографическими условиями для имплантации.

Рецидивирующие акушерские осложнения диктуют необходимость повторных внутриматочных манипуляций. Данный фактор является триггером развития хронического эндометрита и стойкого нарушения рецептивности, что в совокупности детерминирует формирование эндометриальной дисфункции [23]. По данным гистологического анализа, полноценное соответствие структуры эндомет-

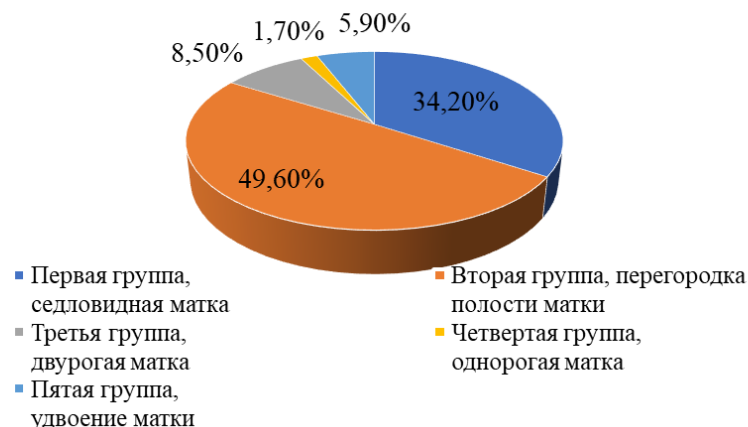


Рис. 1. Анализ структуры и частоты репродуктивных потерь в исследуемых группах.

рия фазе цикла верифицировано лишь у половины обследованных: от 50% при удвоении до 58% при седловидной форме матки.

Полученные результаты подтверждают выраженную морфофункциональную дезорганизацию эндометрия у женщин с врожденными пороками развития матки. Особого внимания заслуживает высокая распространенность гиперпластических процессов слизистой оболочки без атипии: патология верифицирована у 20% пациенток с седловидной формой и полным удвоением, а также в 50% случаев при двурогой и однорогой матке. Данные структурные изменения эндометрия могут выступать в качестве самостоятельного патогенетического фактора инфертильности, препятствуя нормальной имплантации плодного яйца.

Хронический эндометрит (ХЭ) различной степени выраженности был верифицирован у большинства обследованных: максимальная частота отмечена при двурогой матке (75,0 %), в то время как при седловидной форме, перегородке, однорогой и удвоенной матке распространенность ХЭ варьировала от 57,9 % до 65,3 %. Высокая частота воспалительного процесса в сочетании с наличием железистых полипов эндометрия выступает ключевым детерминирующим фактором, препятствующим полноценной гравидарной трансформации слизистой оболочки.

Оценка рецепторного статуса выявила гетерогенность и снижение экспрессии ER и PR в стромальном компоненте (мультифокальное падение индекса менее 70 баллов) в 25,2 % наблюдений. Наиболее выраженные изменения рецептивности зафиксированы в группе с внутриматочной перегородкой (34,2 %) и при удвоении матки (30,0 %). Проведение детального межгруппового сравнительного анализа рецепторного профиля было признано нецелесообразным, так как более половины биоптатов не соответствовали фазе цикла, а в 60 % случаев морфологическая картина была искажена сопутствующим хроническим эндометритом.

Резюмируя данные клинико-анамнестического анализа, следует констатировать, что у пациенток с пороками развития матки сформирован неблагоприятный преморбидный фон. Он обусловлен высокой кумулятивной частотой ВЗОМТ, наружного генитального эндометриоза, а также многократными внутриматочными вмешательствами вследствие репродуктивных потерь. Совокупность этих факторов детерминирует развитие эндометриальной дисфункции, морфофункциональные характеристики которой идентичны изменениям при привычном невынашивании и бесплодии иного генеза.

Характер выявленных нарушений морфофункционального статуса эндометрия можно классифицировать как обратимый или условно обратимый. Данное предположение подтверждается наличием в анамнезе случаев успешного завершения гестации, а также наступлением беременности после хирургической коррекции порока (метропластики) и купирования сопутствующей патологии. Дальнейшее изучение морфологических детерминант репродуктивных неудач при аномалиях матки необходимо для разработки персонализированных протоколов прегравидарной подготовки.

Использованная литература:

1. Ludwin A., Ludwin I., Kudla M., Kottner J. Reliability of the European Society of Human Reproduction and Embryology / European Society for Gynaecological Endoscopy and American Society for Reproductive Medicine classification systems for congenital uterine anomalies detected using three-dimensional ultrasonography // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. No. 3. P. 688–697. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.019
2. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. et al. The ESHREESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // *Gynecol. Surg.* 2013. Vol. 10. No. P. 199–212. DOI: 10.1007/s10397-013-0800-x
3. Адамян Л.В., Хашукоева А.З., Кулаков В.И. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998.
4. Сафронов О.В., Брюхина Е.В., Ищенко Л.С. и др. Современные классификационные системы и методологические подходы в диагностике аномалий развития матки // *Акушерство и гинекология.* 2019. № 3. С. 18–24. DOI: 10.18565/aig.2019.3.18-24
5. Козаченко И.Ф., Аракелян А.С., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В. Роль малоинвазивных внутриматочных вмешательств в повышении результативности программ ЭКО // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 9. С. 97–104. DOI: 10.18565/aig.2020.9.97-104

6. Robbins J., Broadwell C., Chow L., Parry J., Sadowski E. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015. Vol. 41. No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1002/jmri.24771
7. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Глыбина Т.М. и др. Аномалии -развития женских половых органов: новый взгляд на морфогенез // *Проблемы репродукции*. 2009. Т. 15. № 4. С. 10–19.
8. Bhagavath B., Ellie G., Griffiths K.M. et al Uterine malformations: An update of diagnosis, management, and outcomes // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017. Vol. 72. No. 6. P. 377–392. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000444
9. Rackow B.W., Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19. No. 3. P. 229–237. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32814b0649
10. Fedele L., Bianchi S., Frontino G. Septums and synechiae: approaches to surgical correction // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 19. No. 49. P. 767–788. DOI: 10.1097/01.grf.0000211948.36465.a6
11. Devi Wold A.S., Pham N., Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2006. Vol. 24. No. 1. P. 25–32. DOI: 10.1055/s-2006-931798
12. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A., Thornton J.G., Coomarasamy A., Raine-Fenning N.J. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 38. No. 4. P. 371–382. DOI: 10.1002/uog.10056
13. Prior M., Richardson A., Asif S. et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. No. 1. P. 110–117. DOI: 10.1002/uog.18935
14. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции // Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. Москва: ШИКО, 2015. С. 239–252.
15. Фархат К.Н. Аномалии матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: хирургическое лечение и реабилитация: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017.
16. Epelman M., Dinan D., Gee M.S. et al. Müllerian duct and related anomalies in children and adolescents // *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.* 2013. Vol. 21. No. 4. P. 773–789. DOI: 10.1016/j.mric.2013.04.011
17. Demir A., Dilbaz B., Karadag B., Duraker R. Coexistence of endometriosis and uterine septum in patients with abortion or infertility // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011. Vol. 37. No. 11. P. 1596–1600. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01581.x
18. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 18. No. 1. P. 387–400. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00539.x
19. Letterie G. Management of congenital uterine abnormalities // *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 23. No. 1. P. 40–52. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.02.008
20. Abrao M.S., Muzii L., Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 123. No. 2. P. 18–24. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008
21. Lekovich J., Stewart J., Anderson S. et al. Placental malperfusion as a possible mechanism of preterm birth in patients with Müllerian anomalies // *J. Perinat. Med.* 2017. Vol. 45. No. 1. P. 45–49. DOI: 10.1515/jpm-2016-0075
22. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007. № 2. С. 62–64.
23. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 3. С. 8–15. DOI: 10.17816/JOWD6638-15
24. Гашенко В.О., Данилов А.Ю., Коган Е.А., Адамян Л.В. Особенности экспрессии маркеров рецептивности эндометрия у больных с внутриматочной перегородкой // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2012. № 2. С. 28–36.