



**ქრონიკული ენდომეტრიტების ფენოტიპურ თავისებურებებთან,
პერსისტენციისა და პროგრესიასთან დაკავშირებული პრობლემური საკითხები
კრიტიკული მიმოხილვა**

ოლიგო მურღულია; გიორგი თევდორაშვილი; ნინო თევზაძე; გიორგი ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ქრონიკული ენდომეტრიტი განიმარტება, როგორც ენდომეტრიუმის მსუბუქად მიმდინარე პერსისტული ანთება, რომელიც ჰისტოლოგიურად ხასიათდება ენდომეტრიუმის სტრომაში ანთებითი უჯრედების არსებობით, მათ შორის პლაზმური უჯრედების, ლიმფოციტების, ეოზინოფილებისა და ლიმფოიდური ფოლიკულებისაგ კი. ქრონიკული ენდომეტრიტის დიაგნოსტიკა რთულია სხვადასხვა მიზეზების გამო. პაციენტთა უმრავლესობა უსიმპტომოა და ულტრაბგერითი მახასიათებლები არასპეციფიკურია. მიკრობიოლოგიური გამოკვლევა ხშირად არ არის ინფორმატიული, რადგან პათოგენების უმეტესობა არაკულტივირებადია. ქრონიკული ენდომეტრიტი შეიძლება დიაგნოსტირდეს ჰისტეროსკოპიით, ენდომეტრიუმის სპეციფიკური ცვლილებების გამოვლენის საფუძველზე, როგორცაა კეროვანი ან დიფუზური ჰიპერემია, სტრომული შეშუპება და მიკროპოლიპები. პლაზმური უჯრედების ჰისტოპათოლოგიური იდენტიფიკაცია ენდომეტრიუმის ბიოფსის ნიმუშებში განიხილება ქრონიკული ენდომეტრიტის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტად. არსებობს ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც ქრონიკული ენდომეტრიტი შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ენდომეტრიოზთან, თუმცა ამ მიმართულების კვლევები ძალიან მწირია. ქრონიკული ენდომეტრიტის პერსისტენციისა და პროგრესიის საკითხის გარშემო არსებობს განსხვავებული მოსაზრებები, რაც დამატებით კვლევებს მოითხოვს.

საკვანძო სიტყვები: ქრონიკული ენდომეტრიტი; პლაზმური უჯრედები;

ქრონიკული ენდომეტრიტი განიმარტება, როგორც ენდომეტრიუმის მსუბუქად მიმდინარე პერსისტული ანთება, რომელიც ჰისტოლოგიურად ხასიათდება ენდომეტრიუმის სტრომაში ანთებითი უჯრედების არსებობით, მათ შორის პლაზმური უჯრედების, ლიმფოციტების, ეოზინოფილებისა და ლიმფოიდური ფოლიკულებისაგ კი.(1,2) სხვა ჰისტოლოგიური მახასიათებლები მოიცავს ზედაპირულ შეშუპებას, სტრომის სიმკვრივის მომატებასა და

ენდომეტრიუმის ეპითელიუმისა და სტრომის არასინქრონულ დიფერენციაციას. არსებული ანთებითი პროცესის გამომწვევი მიზეზი ბოლომდე ცნობილი არ არის. ქრონიკული ენდომეტრიტის შემთხვევათა ნაწილი რეგრესიას განიცდის ანტიბიოტიკოთერაპიის შემდეგ, რის საფუძველზეც შესაძლოა ინფექციური ეტიოლოგია ვივარაუდოდ.(3) შემთხვევათა ნაწილი, რომლებიც რეზისტენტულია ანტიბიოტიკების მიმართ, სავარაუდოდ, სხვა ეტიოლოგიური აგენტის მოქმედებით ხასიათდებიან. ჯერ-ჯერობით, დიაგნოსტიკებისათვის ყველაზე მნიშვნელოვან კრიტერიუმად ითვლება ენდომეტრიუმის სტომაში პლაზმური ურჯედების არსებობა.(4-6) პლაზმური უჯრედი წარმოადგენს B ლიმფოციტის დიფერენცირებულ ფორმას, რომელსაც აქვს უნარი მოახდინოს იმუნოგლობულინების, ანუ ანტისხეულების წარმოქმნა და შესაბამისად, ჩართულია ჰუმორულ იმუნიტეტში. ქრონიკული ენდომეტრიტი ხშირად ასოცირდება უნაყოფობასთან, ენდომეტრიოზთან, იმპლანტაციის დარღვევებთან, სპონტანურ აბორტთან, სამეანო გართულებებთან როგორცაა პრეეკლამპსია, ნაადრევი მშობიარობა; ასევე დღენაკლულ ახალშობილებში ნეონატალურ დაავადებებთან, მათ შორის პერივენტრიკულურ ლეიკომალაციასთან (1, 2).

ანთებითმა პროცესებმა, რომლებიც აზიანებენ ენდომეტრიუმის ღრუს, შესაძლოა გავლენა იქონიონ განაყოფიერებელი კვერცხუჯრედის იმპლანტაციაზე, შედეგად კი უნაყოფობა ან სპონტანური აბორტის მიზეზი გახდეს (3, 4). ფიზიოლოგიურად, ენდომეტრიუმის სტრომაში განთავსებულია სხვადასხვა ტიპის იმუნოკომპეტენტური უჯრედები, მათ შორის ბუნებრივი კილერები (NK უჯრედები), მაკროფაგები, T-უჯრედები, ნეიტროფილები. ეს შემადგენლობა და უჯრედთა რაოდენობა იცვლება მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში (7). მაშინ როცა პროლიფერაციულ და ადრეულ სეკრეტორულ ფაზაში ლეიკოციტების შემცველობა არ აღემატება სტრომული უჯრედების 10%-ს, მათი რიცხვი დრამატულად იმატებს შუა სეკრეტორული ფაზიდან და მაღალი რჩება გვიან სეკრეტორულ ფაზასა და ორსულობის ადრეულ პერიოდში. ამ უჯრედული სუბპოპულაციების ციკლ-დამოკიდებული ცვლილება გადამწყვეტ როლს თამაშობს იმპლანტაციის პროცესში. არსებული კვლევების მიხედვით, ენდომეტრიუმის ლეიკოციტური პოპულაცია მორეციდივე სპონტანური აბორტების შემთხვევაში მკვეთრად განსხვავდება იმ ქალების შესაბამისი პოპულაციისაგან, რომლებიც ნაყოფს ვადამდე ინარჩუნებენ. ენდომეტრიუმის სტრომაში წარმოდგენილი იმუნური უჯრედული პოპულაციიდან, NK-უჯრედებისა და პლაზმური უჯრედების გაზრდილი რაოდენობა ასოცირებულია მორეციდივე სპონტანურ აბორტთან, იმპლანტაციის შეუძლებლობასთან ან *in vitro* განაყოფიერების წარუმატებლობასთან. ზოგადად, ზემოთ ხსენებული მიზეზი ხშირად არის საშვილოსნოს ანატომიური დეფექტები, მშობლის კარიოტიპის ცვლილებები, სისხლის შედედების დარღვევები, როგორცაა C ცილის დეფიციტი, ლეიდენის V ფაქტორის მუტაცია და ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი. თუმცა, სპონტანური აბორტისა და წარუმატებელი *in vitro* განაყოფიერების შემთხვევების 50%-ში პრობლემის მიზეზი აუხსნელი რჩება და შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ქრონიკულ ენდომეტრიტთან.

უნაყოფობა შედარებით ხშირი გინეკოლოგიური პრობლემაა, რომლის სიხშირეც ბოლო წლებში თანდათან იმატებს. კვლევებმა ცხადყო, რომ ქრონიკული ენდომეტრიტის სიხშირე უნაყოფო პაციენტებში მერყეობს 0,2%-დან 46%-მდე. კვლევებით ასევე დადგენილია, რომ in vitro განაყოფიერების შემდგომ იმპლანტაციის დეფექტების დროს ქრონიკული ენდომეტრიტის სიხშირე შეადგენდა 14%-ს და ენდომეტრიტის მკურნალობის შემდგომი იმპლანტაციის ზოგადი მაჩვენებელი 11.5%-ს აღწევს, რაც საკმაოდ დაბალი მაჩვენებელია განსხვავებით იმ შემთხვევებისაგან, სადაც ენდომეტრიტის არსებობა არ დასტურდება (32,7%) (8).

უნდა აღინიშნოს, რომ იმპლანტაცია წარმოადგენს ბლასტოციტსა და ენდომეტრიუმს შორის კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგს (9). ამ კავშირში უამრავი სხვადასხვა სასიგნალო გზა მონაწილეობს და წარმატებული იმპლანტაციისათვის აუცილებელია ენდომეტრიუმის შესაბამის მდგომარეობაში არსებობა. ეს არასტაბილური ბალანსი მარტივად შეიძლება დაირღვეს, როგორც ემბრიონული ისე ენდომეტრიული ფაქტორების გავლენით. ამ შემთხვევაში, ქრონიკული ენდომეტრიტი ერთ-ერთია, რაც აფერხებს ენდომეტრიუმში წარმატებულ იმპლანტაციას. ზოგიერთი მოსაზრებით, ანთება მხოლოდ ტრიგერია გაცილებით რთული და ორგანიზებული მოვლენათა თანმიმდევრობისა. შეცვლილი ციტოკინების და ქემოკინების სეკრეცია მოიცავს ცვლილებებს ლეიკოციტების პოპულაციაში. ეს ორი მდგომარეობა, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს საშვილოსნოს კუმშვადობაზე, დეციდუალიზაციის პროცესში ენდომეტრიუმის ფუნქციაზე, ვასკულარიზაციაზე. მთავარ როლს თამაშობს აუტოფაგია, რაც აუცილებელი ფაქტორია წარმატებული იმპლანტაციისათვის.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ეტიოლოგია ამ პათოლოგიის კიდევ ერთი სადავო ასპექტია. ენდომეტრიუმის კულტურებთან დაკავშირებული ლიტერატურაში არსებული მონაცემები საკამათოა. ქრონიკული ენდომეტრიტის მქონე ქალებში ენდომეტრიუმის მიკრობიომი წარმოდგენილია შემდეგი ბაქტერიებით: Lactobacillus, Enterobacter, Pseudomonas, და Gardnerella (33.21%, 7.17%, 7.32%, და 6.91%, შესაბამისად). ასევე აღსანიშნავია E. faecalis, Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Mycoplasma spp. და მრავალი სხვა (10). Gardnerella არ ვლინდება ჯანმრთელი ქალების საკონტროლო ნიმუშებში. ანალოგიურად, კიდევ ერთი კვლევის მიხედვით, ქრონიკული ენდომეტრიტის მქონე უნაყოფო ქალებში გამოვლენილია Bifidobacterium, Prevotella და Gardnerella, რაც არ აღინიშნება ქრონიკული ენდომეტრიტის არმქონე უნაყოფო ქალებში (11). სხვა კვლევებში აღნიშნულია, რომ Gardnerella, Klebsiella და Streptococcus რაოდენობა მკვეთრად იყო მომატებული უნაყოფო პაციენტთა ენდომეტრიუმის ბიოპტატებში (12).

ენდომეტრიუმის კულტურების მისაღებად გამოყენებული ტრადიციული მეთოდების შედეგები ლაბორატორია-დამოკიდებულია. უფრო მეტიც, ლიტერატურაში მოცემულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ ვაგინალური და ენდოცერვიკალური შიგთავსით დაბინძურება გამორიცხული არ არის, თუნდაც სპეციალური მოწყობილობების გამოყენებისას, როდესაც ცდილობენ საშოსთან და საშვილოსნოს ყელთან კონტაქტის თავიდან აცილებას. საბოლოოდ

კი, ენდომეტრიუმის ღრუში ინფექციური აგენტის დემონსტრირება სულაც არ ნიშნავს მის პათოგენობას. ენდომეტრიუმის ნიმუშის შეგროვება ენდომეტრიუმის ღრუში ინფექციური აგენტების გამოსავლენად ინვაზიური ტექნიკაა, რომელიც ზოგჯერ რთული და მტკივნეულია. იმისათვის, რომ თავიდან იქნეს აცილებული ენდომეტრიუმის ნიმუშების საჭიროება ქრონიკულ ენდომეტრიტზე საექვო ან აშკარა შემთხვევებში, გამოკვლევულ იქნა ვაგინალური და ენდოცერვიკალური კულტურების თანხვედრა ენდომეტრიუმში არსებულ ინფექციურ აგენტებთან. აღნიშნულ კვლევებში გამოვლინდა, რომ პოზიტიური ვაგინალური და ენდოცერვიკალური კულტურების თანხვედრა ენდომეტრიუმის კულტურებთან დამოკიდებულია საკუთრივ ინფექციურ აგენტზე. ენდოცერვიკალური არხის ნიმუშებში საერთო კონკორდანტობა 48.3% შეადგენს, თუმცა მკვეთრად განსხვავდება ცალკეული ორგანიზმის მიხედვით. მაგალითისთვის, *Staphylococcus* spp. მიმართ პოზიტიური ენდომეტრიუმის არც ერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა თანხვედრა ენდოცერვიქსის კულტურებში. ამის საპირისპიროდ, კონკორდანტობა შეადგენდა 100% და 58.3% *C. trachomatis* და *U. urealyticum* შემთხვევებში. საშოდან აღებული ნიმუშების შემთხვევაში საერთო თანხვედრა იყო 50.2%, მერყობდა 0%-დან *Staphylococcus* spp. შემთხვევაში, 16.7% და 48.8%-მდე *C. trachomatis* და *U. urealyticum* შემთხვევებში. აქედან გამომდინარე, არც ვაგინალური და არც ენდოცერვიკალური კულტურა არ არის საიმედო ენდომეტრიუმის მიკრობული კულტურის პროგნოზირებისათვის.

იმპლანტაციის დეფექტებისა და განმეორებითი სპონტანური აბორტების მქონე პაციენტებში ენდომეტრიტთან ერთად საკმაოდ ხშირი პათოლოგიაა ენდომეტრიუმის პოლიპების არსებობა. სისხლმილეები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთებით პროცესში და ამავდროულად, წარმოადგენს პოლიპების პრინციპულ მორფოლოგიურ ელემენტს, ნანახია დიდი კალიბრის მქონე სისხლმილეები ფუნქციურ შრეში. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, პოლიპების შემთხვევაში გამოვლინდა აქტიური ენდომეტრიტის ნიშნები. პოლიპთა ნაწილში, ენდომეტრიტის არსებობისას ვასკულური ცვლილებები არ გამოვლინდა, აღინიშნებოდა მხოლოდ სისხლმილოვანი ღერძის არსებობა, თუმცა, მიუხედავად ამისა, პოლიპებისა და ენდომეტრიტების თანხვედრის შემთხვევები გაცილებით მეტი იყო, ვიდრე შემთხვევები სისხლმილოვანი ცვლილებების გარეშე. ეს ფაქტი ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ ენდომეტრიუმის პოლიპი შესაძლოა იყოს ერთ-ერთი იმ ცვლილებათა სპექტრში, რომელიც იწვევს ქრონიკულ ენდომეტრიტს. ენდომეტრული პოლიპების მქონე უნაყოფო ქალებში ციტოკინების განსაკუთრებით კი ინტერფერონ- γ , მაღალი დონის გამო სავარაუდოა მათი ანთებითი ეტიოლოგია. ამავე კვლევების მიხედვით ენდომეტრიუმის ლოკალური ზრდა, რაც პოლიპებს ახასიათებს, შესაძლოა მეორადად იყოს განპირობებული ანთებითი რეაქციით. აღნიშნულ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ სისხლმილოვანი ცვლილებები ძლიერ ზრდიან ახალი სისხლმილოვანი ღერძებისა და პოლიპების განვითარების რისკს. ამ სცენარის მიხედვით, თავად პოლიპები არ წარმოადგენენ უნაყოფობის მიზეზს, არამედ არიან ვასკულოპათიის შედეგი, რაც თავის მხრივ, ანთებითი ან აუტოიმუნური ეტიოლოგიისაა. ამით შეიძლება აიხსნას პოლიპექტომიების შემდგომი ორსულობების მაღალი მაჩვენებელი.

არსებობს ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც ქრონიკული ენდომეტრიტი შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ენდომეტრიოზთან, თუმცა ამ მიმართულების კვლევები ძალიან მწირია. არსებულ კვლევებში აღნიშნულია, რომ ქრონიკული ენდომეტრიტის სიხშირე გაცილებით მაღალი იყო ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, განსხვავებით ენდომეტრიოზის არმქონე შემთხვევებისაგან, კერძოდ ენდომეტრიოზის შემთხვევებიდან 52.94%-ში აღნიშნებოდა ქრონიკული ენდომეტრიტის არსებობა. ქრონიკული ენდომეტრიტი აღინიშნა I ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევათა 40.0%-ში, II ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევათა 50.0%-ში, III ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევათა 70.0%-ში და IV ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევათა 46.7%-ში. აღნიშნული მაჩვენებლები არ კორელირებს სტადიასთან და ღრმა ენდომეტრიოზული დაზიანება შესაძლოა არ იყოს კავშირში ქრონიკულ ენდომეტრიტთან. ამ შედეგების მიხედვით, ქრონიკული ენდომეტრიტი შესაძლოა წარმოადგენდეს ენდომეტრიოზის დამოუკიდებელ გართულებას ან ჩართული იყოს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში, რადგან ენდომეტრიტი აღინიშნება ენდომეტრიოზის პირველივე სტადიაზე.

პლაზმური უჯრედების როლი ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში განისაზღვრება ბაქტერიებისა და ახლადწარმოქმნილი ნეოპლაზიური უჯრედების ელიმინაციაში. თუმცა, ქრონიკულმა ენდომეტრიტმა შესაძლოა განაპირობოს სიმსივნის განვითარება. ზოგადად, ენდომეტრიოზი არ წარმოადგენს სიმსივნეს, მაგრამ ჰგავს სიმსივნის მეტასტაზირების პროცესს. რამდენიმე კვლევაში აღნიშნულია, რომ იმუნური უჯრედების პლასტიურობა სიმსივნურმა პროცესმა შესაძლოა თავის სასარგებლოდ გამოიყენოს. ადრეულ ეტაპზე ანთებითი მედიატორების (IL-12, TNF, ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები) ჭარბი წარმოქმნა ააქტიურებს ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს, რათა მოახდინოს სიმსივნური უჯრედების ელიმინაცია, თუმცა, როგორც აღმოჩნდა, ასევე შეუძლია ხელი შეუწყოს ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას. საშვილოსნოს ღრუში ქრონიკულმა ენდომეტრიტმა შესაძლოა ხელი შეუწყოს ნორმალური ეუტოპიური ენდომეტრიუმის ტრანსფორმაციას ენდომეტრიოზულ ქსოვილად, რომელსაც შეუძლია მენჯის ღრუში ინვაზირება.

კვლევებით დადგენილია, რომ ენდომეტრიოზსა და ქრონიკულ ენდომეტრიტის მსგავსი იმუნური ფონი გააჩნიათ. მაგალითისთვის, B უჯრედებითა და ენდომეტრიუმის სტრომული პლაზმოციტებით (ESPCs) უჩვეულო ინფილტრაცია აღწერილია ორივე პროცესის დროს ზოგიერთი პროანთებითი ციტოკინის ლოკალური წარმოქმნის პარალელურად, როგორებიცაა IL-6 და TNF- α . IL-6 ცნობილია როგორც უმწიფარი B უჯრედების დიფერენცირების ფაქტორი, მაშინ როცა TNF- α განაპირობებს ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან უჯრედებში ლოკალურად ესტროგენის ბიოსინთეზს, რაც ენდომეტრიულ უჯრედებს გარდაქმნის პროლიფერაციულ ფენოტიპად, რაც შესაძლოა გახდეს მიზეზი ენდომეტრიუმის პოლიპოზისა (13). პარალელურად ამისა, ზოგიერთი იმუნოგლობულინის ჭარბი ექსპრესია (IgG1, IgG2, და შესაძლოა IgA) ასევე ხშირად ვლინდება ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ენდომეტრიოზისა და ქრონიკული ენდომეტრიტის თანარსებობისას, რაც განპირობებულია სწორედ ენდომეტრიუმის სტრომული პლაზმოციტების მიერ Ig-ების ჭარბი ექსპრესიით (14).

გაზრდილი ანთებითი პასუხი პოტენციურად შეიძლება დაკავშირებული იყოს ორივე დაავადების აღმოცენებასთან და პროგრესირებასთან.

სიმსივნის პროგრესიაში მიკრობიომის როლი ყველაზე კარგად არის შესწავლილი კოლორექტული კარცინომების შემთხვევაში, რა დროსაც დისბიოზი იწვევს მარეგულირებელი კომენსალი სახეობების შემცირებას და შედეგად ანთებითი პროცესის განვითარებას (15). ენდომეტრიუმის კიბოც ასევე ასოცირდება პროანთებით მდგომარეობებთან. რამდენიმე კვლევაში შესწავლილია საშვილოსნოს მიკრობული გარემო და მისი როლი სიმსივნის განვითარებაში. ენდომეტრიუმის სიმსივნის ანთებითი პროფილის გათვალისწინებით, გამოთქმულია ჰიპოთეზა, რომ ავთვისებიან პროცესებში არსებობს მიკრობული კომპონენტიც (16).

ქრონიკული ენდომეტრიტის დიაგნოსტიკა რთულია სხვადასხვა მიზეზების გამო (10, 13). პაციენტთა უმრავლესობა უსიმპტომოა და ულტრაბგერითი მახასიათებლები არასპეციფიკურია. მიკრობიოლოგიური გამოკვლევა ხშირად არ არის ინფორმატიული, რადგან პათოგენების უმეტესობა არაკულტივირებადია და დამატებით, ენდომეტრიუმის ნიმუშების აღებისას, შეუძლებელია მასალის საშვილოსნოს ყელის და ვაგინალური ფლორით დაბინძურების პრევენცია. ქრონიკული ენდომეტრიტი შეიძლება დიაგნოსტირდეს ჰისტეროსკოპიით, ენდომეტრიუმის სპეციფიკური ცვლილებების გამოვლენის საფუძველზე, როგორცაა კეროვანი ან დიფუზური ჰიპერემია, სტრომული შემუპება და მიკროპოლიპები (10) თუმცა, ჰისტეროსკოპიის დიაგნოსტიკური სიზუსტე დამოკიდებულია ოპერატორის გამოცდილებაზე (17). პლაზმური უჯრედების ჰისტოპათოლოგიური იდენტიფიკაცია ენდომეტრიუმის ბიოფსიის ნიმუშებში განიხილება ქრონიკული ენდომეტრიტის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტად (18). პლაზმური უჯრედების იდენტიფიკაცია მხოლოდ ჩვეულებრივი ქსოვილის შეღებვით რთულია. თუმცა, დღემდე აშკარაა პლაზმური უჯრედების ინფილტრატის ჰისტოლოგიური შეფასების სტანდარტიზებული მეთოდების ნაკლებობა და ლიტერატურაში შემოთავაზებულია რამდენიმე ვარიანტი (1, 2). ზოგიერთი ავტორის აზრით, ენდომეტრიუმის ბიოფსიებში ერთი ან რამდენიმე პლაზმური უჯრედის არსებობაც კი საკმარისია ქრონიკული ენდომეტრიტის დიაგნოზის დასადასტურებლად, ნაწილი კი მიიჩნევს, რომ ამისათვის აუცილებელია პლაზმური უჯრედების გარკვეული რაოდენობის არსებობა. გარდა ამისა, პლაზმოციტები, როგორც წესი, დიდი უჯრედებია, მაღალი ბირთვ/ციტოპლაზმური თანაფარდობით, ბაზოფილური ციტოპლაზმითა და ბირთვში ჰეტეროქრომატინის “სათის ციფერბლატის მსგავსი” (clock-face) (19). პლაზმოციტების ეს მორფოლოგიური თავისებურებები ყოველთვის არ ვლინდება მიკროსკოპული გამოკვლევით, რადგან პლაზმური უჯრედები ხშირად გვანან ენდომეტრიუმის სტრომულ ფიბრობლასტებსა და მონონუკლეარულ ლეიკოციტებს (17). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა პლაზმოციტური მარკერის CD-138-ის გამოყენებით (ასევე ცნობილი როგორც syndecan-1, ტრანსმემბრანული ტიპის ჰეპარანის სულფატის პროტეოგლიკანი) ამჟამად ყველაზე საიმედო და დროის დამზოგავი სადიაგნოსტიკო მეთოდია. ნაჩვენებია, რომ CD-138 იმუნოშეღებვა გაცილებით მგრძობიარე და სპეციფიკურია

რუტინულ ჰემატოქსილინითა და ეოზინით შეღებვის მეთოდთან შედარებით (მგრძნობელობა, 100% 75%-ის წინააღმდეგ; სპეციფიკურობა 100% 65%-ის წინააღმდეგ) და ხასიათდება ნაკლები დამკვირვებელთა შორის ცვალებადობით (93% 47%-ის წინააღმდეგ). ამ ყველაფრის მიუხედავად, კვლევის ეს მეთოდი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული, რადგან პლაზმური უჯრედების გარდა CD138 ექსპრესირდება ენდომეტრიუმის ეპითელიური უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზეც, რამაც შესაძლოა ცრუ-დადებით შედეგი გამოიწვიოს (19). შესაბამისად გამართლებულია პლაზმური უჯრედების გამოვლენის ახალი გზების ძიება. Multiple myeloma antigen 1 (MUM-1) არის ცილა, რომელიც ნორმაში ექსპრესირებს პლაზმურ უჯრედებში, აქტივირებულ B და T-უჯრედებში. ნაჩვენებია, რომ MUM-1 ცილა საჭიროა B-უჯრედების განვითარების ზოგიერთ სტადიაზე, მათ შორის მწიფე B-უჯრედების დიფერენცირებისათვის ანტიგენ-მაპროდუცირებელ პლაზმურ უჯრედებად. შეღებვის დამატებით ტექნიკის საჭიროების გათვალისწინებით, შესაძლებელია შემოწმდეს MUM-1 იმუნოჰისტოქიმიის სარგებლიანობა ენდომეტრიუმის პლაზმური უჯრედების იდენტიფიკაციისათვის.

ქრონიკულმა ენდომეტრიტმა ასევე შესაძლოა დაარღვიოს ენდომეტრიუმის ჰორმონალური პროფილი. ესტროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების რაოდენობისა და თანაფარდობის ცვლილება და ენდომეტრიუმის სხვა სახის პათოლოგიები ასევე განაპირობონ უნაყოფობა, ამენორეა და მენსტრუალური დარღვევები. ერთ-ერთ კვლევაში ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია ენდომეტრიუმის ჯირკვლებსა და სტრომულ უჯრედებში გაცილებით მაღალია ქრონიკული ენდომეტრიტის შემთხვევაში განსხვავებით საკონტროლო ჯგუფისაგან. ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის დაქვეითების შეუძლებლობა მიუთითებს ენდომეტრიუმის მომწიფების დეფექტსა და ბლასტოცისტის იმპლანტაციის შეუძლებლობაზე. აქედან გამომდინარე, ანთების და განსაკუთრებით დიფუზური ანთების არსებობა ხელს უშლის ენდომეტრიუმის ჯირკვლებსა და სტრომულ უჯრედებში ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესიას. პროგესტერონის რეცეპტორების რაოდენობა დამოკიდებულია ესტროგენული რეცეპტორების ექსპრესიაზე, ამის გამო არაოპტიმალურია უნაყოფიერებულ კვერცხუჯრედის იმპლანტაციისათვის.

Ki67-ის ექსპრესიის საშუალო ინდექსი ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან და სტრომულ უჯრედებში, მსგავსად ჰორმონული რეცეპტორებისა, მნიშვნელოვნად მაღალია ქრონიკული ენდომეტრიტის შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამრიგად, Ki-67-ის ექსპრესია კორელირებს ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის ინდექსთან, ანუ ენდომეტრიუმის დაგვიანებულ მომწიფებასთან (20).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ქრონიკული ენდომეტრიტის პერსისტენცია და პროგრესია დაკავშირებულია უნაყოფობასთან, ენდომეტრიოზთან, ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიასთან, თუმცა ამ საკითხების გარშემო არსებობს განსხვავებული მოსაზრებები, რაც დამატებით კვლევებს მოითხოვს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Farghali MM, Abdelazim I, El-Ghazaly TE. Relation between chronic endometritis and recurrent miscarriage. *Menopausal Review*. 2021;20(3):116–21.
2. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jul 24];36(1):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111313/>
3. García-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, et al. The reproductive microbiome - clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 24];41(3):443–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753361/>
4. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jul 24];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487112/>
5. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 24];84(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329146/>
6. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jul 24];45(5):951–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843321/>
7. Santoro A, Travaglino A, Inzani F, Angelico G, Raffone A, Maruotti GM, et al. The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023 Jun 15;11(6):1714.
8. Chen Y qing, Fang R li, Luo Y na, Luo C qiao. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*. 2016 Dec 5;16(1):60.
9. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Dec 6;37(12):2897–911.
10. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of

histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16.

11. Liu Y, Ko EYL, Wong KKW, Chen X, Cheung WC, Law TSM, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019 Oct;112(4):707-717.e1.
12. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 24];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980280/>
13. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Jul 24];26(7):1346–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708117/>
14. Shen M, O'donnell E, Leon G, Kisovar A, Melo P, Zondervan K, et al. The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: a systematic review. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 24];2022(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8825379/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36825379/)
15. Buchta Rosean C, Feng TY, Azar FN, Rutkowski MR. Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. In 2019. p. 255–94.
16. Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016 Dec 25;8(1):122.
17. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S, et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril*. 2019 Jul;112(1):162-173.e2.
18. Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138⁺ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021 May 24;85(5).
19. Parks RN, Kim CJ, Al-Safi ZA, Armstrong AA, Zore T, Moatamed NA. Multiple Myeloma 1 Transcription Factor Is Superior to CD138 as a Marker of Plasma Cells in Endometrium. *Int J Surg Pathol*. 2019 Jun 28;27(4):372–9.

20. Mishra K, Wadhwa N, Guleria K, Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008 Jun 23;34(3):371–8.

Problematic issues related to the phenotypic characteristics, persistence and progression of chronic endometritis

A critical review

Oliko Murghulia; Giorgi Tevdorashvili; Nino Tevzadze; Giorgi Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

Chronic endometritis is defined as mild persistent inflammation of the endometrium, characterised histologically by inflammatory cells in the endometrial stroma, including plasma cells, lymphocytes, eosinophils, and even lymphoid follicles. Diagnosing chronic endometritis is difficult for a variety of reasons. Most patients are asymptomatic, and ultrasound features are nonspecific. Microbiological examination is often not informative because most pathogens are non-cultivable. Chronic endometritis can be diagnosed by hysteroscopy based on detecting specific endometrial changes, such as focal or diffuse hyperemia, stromal edema, and micropolyps. Histopathological identification of plasma cells in endometrial biopsy specimens is considered the gold standard for the diagnosis of chronic endometritis. There is a hypothesis that chronic endometritis may be related to endometriosis, although studies in this direction are very scarce. There are different opinions about the persistence and progression of chronic endometritis, which require further research.

Keywords: Chronic endometritis; Plasma cells;

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ოლიკო მურღულია - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

Oliko Murghulia – PhD Student at Tbilisi State Medical University

George Tevdorashvili - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი;

George Tevdorashvili – Associate Professor at Tbilisi State Medical University Department of obstetrics and gynaecology **Email:** doc.tevdorashvili@gmail.com

ნინო თევზაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი;

Nino Tevzadze – Resident in Anatomical and Clinical Pathology at Tbilisi State Medical University

E-mail: niniatevzadze1@gmail.com Phone Number: +995 598297600

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; **E-mail:** burkadze@yahoo.com; g.burkadze@tsmu.edu