

EVALUATION OF HYSTEROSCOPIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES  
IN THE ENDOMETRIUM OF PATIENTS WITH INFERTILITY<sup>1</sup>Reproductive Health Medical Center “Damiya” (Ivano-Frankivsk, Ukraine)<sup>2</sup>Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

nykolynnataliya@yahoo.com

To date, there are still no clear criteria for establishing the diagnosis of endometritis according to both histological and immunohistochemical studies. There are also no generally accepted diagnostic criteria for the minimum number of plasma cells for establishing the diagnosis of endometritis. The research method was to assess the presence of visible signs of inflammation of endometritis in the yolk sac and infertile women undergoing ART treatment and to trace the correlation of these indicators according to the results of immunohistochemical analysis.

It should be noted that immunohistochemical analysis of CD138 is a very accurate method for detecting chronic endometritis. The number of signs is directly correlated with the accuracy of diagnosis: the more signs, the higher the probability of confirming the diagnosis using CD138. When combining several signs of endometritis, in particular, when three or four signs are combined, the accuracy reaches 100% confirmation by immunohistochemical analysis. There is a place for active assessment of visual signs, the absence of immunohistochemical signs with minor signs was only in 64% of responses.

**Key words:** endometriosis, hysteroscopy, infertility, immunohistochemistry, uterus, endometrium.

**Connection of the publication with planned research works.**

The study was carried out within the framework of the scientific research work “Improving the diagnostics and treatment of pregnant women with a burdened somatic anamnesis” (state registration number 0121U100153).

**Introduction.**

The endometrium, the lining of the uterus, plays a critical role in the process of fertilization and maintenance of pregnancy. After fertilization, the egg develops into an embryo that must implant in the uterus to continue its development. To do this, the endometrium must be properly prepared, changing under the influence of hormones. Its structure and thickness determine the possibility of implantation, as well as the subsequent support of the embryo in the early stages of pregnancy. A healthy and functional endometrium is the basis for successful conception and normal development of pregnancy, therefore any disturbances in its development can significantly affect the ability to conceive and the course of pregnancy [1].

Chronic endometritis (CE) is an inflammation of the uterine mucosa that can affect a woman's ability to become pregnant. This disease is one of the possible causes of infertility, as it disrupts the function of the endometrium and can complicate embryo implantation [2, 3].

According to various studies, chronic endometritis occurs in infertile women with varying frequencies, depending on the specifics of the study and diagnostic methods. General data indicate that: In women suffering from infertility and having normal ovulation, chronic endometritis is detected in 5-25% of cases. In women with infertility associated with unknown causes, the frequency of detection of chronic endometritis may be higher and reach 40-50%. In some studies that include women with recurrent miscarriages or implantation failures during assisted reproductive technologies (ART), the frequency of chronic endometritis can reach up to

60% [4, 5]. This shows that chronic endometritis can be an important factor affecting the reproductive function of women. An important feature is that the disease can be asymptomatic, so diagnosis often requires special methods such as hysteroscopy, microbiological studies or ultrasound.

Thus, chronic endometritis is one of the common causes of infertility, repeated implantation failures, and spontaneous miscarriages [6, 7, 8].

Hysteroscopy with vaginoscopic access is an important diagnostic tool in cases of infertility, during which it is possible to examine the uterine cavity, assess the endometrium, determine the patency of the fallopian tubes, perform a targeted biopsy of the endometrium and a number of therapeutic procedures, such as polypectomy, resection of uterine synechiae, myomectomy, removal of the IUD, etc.

Plasma cells accumulate in the basal layer of the endometrium, therefore, for the diagnosis of chronic endometritis, the biopsy must be targeted and of the entire thickness of the endometrium.

To date, there are still no clear criteria for diagnosing CE according to both histological and immunohistochemical studies. There are also no generally accepted diagnostic criteria for the minimum number of plasma cells for establishing the diagnosis of CE.

According to the data (Histological diagnostic criteria on for chronic endometritis based on the clinical outcome), the diagnosis of chronic endometritis should be made when 1 plasma cell is detected in 10 fields of view at high magnification, since the negative impact on the effectiveness of infertility treatment with ART methods has been confirmed. In our practice, we adhered to this opinion.

An international working group with the participation of gynecologists on the standardization of chronic endometritis proposed the “Delphi Method” for visual diagnosis of CE according to the data of Ettore Cicinelli et al [9, 10]. The visual diagnostic criteria according to the

method are the following: micropolyps with a vascular pedicle, stromal edema, hyperemia with a large number of white dots and blood vessels on the surface – strawberry symptom, focal and diffuse hyperemia of the endometrium.

#### The aim of the study.

To assess the presence of visual signs of chronic endometritis in infertile women undergoing ART treatment and to trace the correlation of these indicators with the results of immunohistochemical analysis.

#### Object and research methods.

In the first stage of our study, office hysteroscopy was performed on 200 patients with infertility by vaginoscopic method using a Bettocchi hysteroscope, 5 mm in diameter. Hysteroscopy was performed in outpatient conditions as a routine procedure for preparing the endometrium for embryo cryotransfer at the Damia Reproductive Health Center. Patients did not receive any anesthesia or specific preparation. The average age of the patients was  $32.5 \pm 1.2$  years, of which 94 (47.0%) patients had primary infertility, and 106 (53.0%) had secondary infertility. All patients underwent ART treatment. Hormonal profile of patients: AMH in the range from 0.8 to 6.5, TSH and prolactin within the normal range. The study was conducted from 2021 to 2023.

Plasma cells accumulate in the basal layer of the endometrium, therefore, for the diagnosis of chronic endometritis, the biopsy must be targeted and cover the entire thickness of the endometrium. Therefore, it is important to perform the biopsy in the proliferative phase of the cycle.

During office hysteroscopy, all patients underwent examination of the uterine cavity and endometrial biopsy using forceps. Photo and video recording of hysteroscopy was performed. Endometrial samples were fixed in neutral buffered formalin for 24 hours, and then in paraffin using standard methods. Sections 4 microns thick were stained with H&E and immunohistochemistry (IHC) for CD138 (DAKO, clone MI15) on a DAKO Autostainer-Link 48 automated device using the DAKO Link imaging system. During the study, the main provisions of international standards of ethical norms, quality of scientific research and good clinical practice – GCP (1996), Declaration of Helsinki "World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (2001), and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (2007) were observed. All patients provided informed voluntary consent prior to any procedures.

According to the results of immunohistochemical analysis, 101 patients (50.5%) were diagnosed with CE. Variational and statistical processing of the study results was performed using the program «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) with the determination of the main variation indicators: mean (M), standard error (m) and mean square deviation ( $\sigma$ ). The reliability of the obtained results was determined using the Student's t-test. The odds ratio (OR), standard error (SE) and 95% confidence interval (CI) were calculated using the MedCalc calculator.

#### Research results and their discussion.

In our studies, we found the following changes characteristic of endometritis. Multiple micropolyps were observed, which had a vascular pedicle, which indicates

the presence of blood vessels that feed these formations. Such a picture may indicate chronic inflammatory changes and disruption of normal endometrial development in 64 cases. In 61 cases, edema of the endometrial stroma was detected, which is characteristic of the inflammatory process. This indicates the presence of a tissue reaction caused by inflammation or infectious processes. Formations on the surface of the endometrium, similar to strawberry seeds, were observed. This is a classic symptom for some forms of endometriosis, but it can also be a sign of chronic endometritis with the presence of small inflammatory foci in 12 cases. The "strawberry" symptom in chronic endometritis is a hysteroscopic sign characterized by the presence of large areas of hyperemic (reddened) endometrium with white central dots. This visual pattern resembles the surface of a strawberry. Local areas of endometrial hyperemia were also found, indicating increased blood circulation in individual areas of the endometrium in 35 cases, diffuse endometrial hyperemia in 49 cases (table 1).

**Table 1 – Characteristics of signs of chronic endometritis among the examined patients**

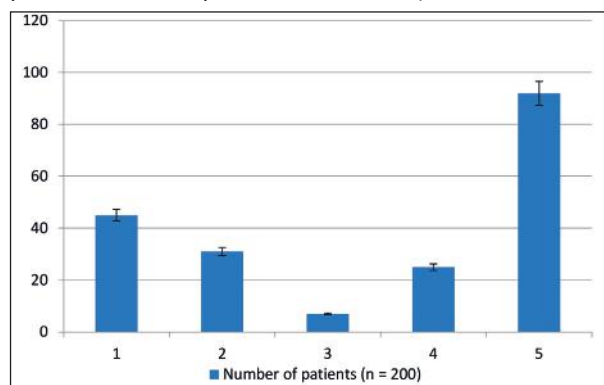
| Signs                                      | Patients (n=200) |                  |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                            | Abs.             | P $\pm$ m        |
| multiple micropolyps with vascular pedicle | 64               | 32,00 $\pm$ 3,30 |
| stromal edema                              | 61               | 30,50 $\pm$ 3,26 |
| strawberry symptom                         | 12               | 6,00 $\pm$ 1,68  |
| focal endometrial hyperemia                | 35               | 17,50 $\pm$ 2,69 |
| diffuse endometrial hyperemia              | 49               | 24,50 $\pm$ 3,04 |

Notes: Abs. – absolute number of patients, P – relative value (per 100 examined),  $\pm$ m – error of relative value.

Among the examined patients, 92 (46.00%) had no signs of CE, 25 (12.50%) had practically none, a combination of two signs in 45 (22.50%), a combination of 3 signs – 31 (15.50%), a combination of 4 signs in 7 (3.50%) patients (figure 1).

It should be noted that a significant difference in data was found between symptoms of stromal edema and strawberry symptom ( $p < 0.001$ ), between symptoms of stromal edema and focal endometrial hyperemia ( $p < 0.01$ ), as well as between strawberry symptom and symptoms of focal endometrial hyperemia and diffuse endometrial hyperemia –  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively.

Comparing the results of visual assessment of chronic endometritis and immunohistochemical analysis, in particular for the presence of CD138 (which is a marker



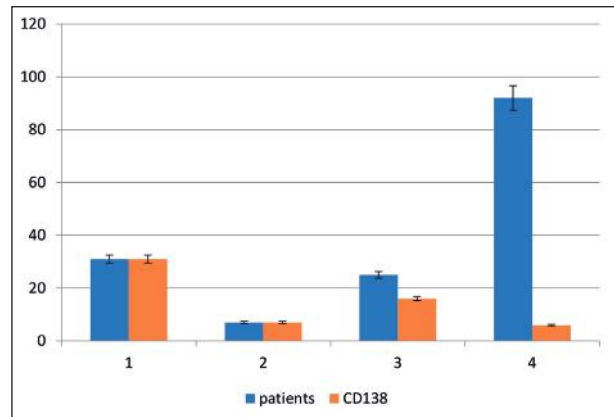
**Figure 1 – Combination of visual signs of hysteroscopy: 1 – combination of two signs; 2 – combination of 3 signs; 3 – combination of 4 signs; 4 – minor signs; 5 – no signs.**

of plasma cells), we found that among 45 patients, 31 were confirmed to have CD138, which gives a high sensitivity (91.1%). This indicates that when two features of chronic endometritis are recorded, immunohistochemical analysis of CD138 is a reliable method for confirming the diagnosis. In the group of 31 patients, CD138 was confirmed in all cases (100%). This indicates that the combination of three features is absolutely accurate for the definition of chronic endometritis with confirmation by immunohistochemistry. Detection of four features of chronic endometritis also provides 100% confirmation of the presence of CD138 in all seven patients (table 2).

**Table 2 – Comparison of the results of visual assessment of chronic endometritis and immunohistochemical analysis**

| Signs                    | Patients | Of which CD138 confirmed |         |
|--------------------------|----------|--------------------------|---------|
|                          |          | Abs.                     | %       |
| combination of two signs | 45       | 31                       | 91,1%   |
| combination of 3 signs   | 31       | 31                       | 100,00% |
| combination of 4 signs   | 7        | 7                        | 100,00% |
| minor signs              | 25       | 16                       | 64,00%  |
| absent signs             | 92       | 6                        | 6.5%    |

This means that the combination of four features gives the highest accuracy in diagnosis. In a group of 25 patients, 16 had CD138 confirmed, giving a sensitivity of 64%. This means that the presence of only minor signs may not be as reliable in confirming chronic endometritis as severe signs. In the 92 patients who did not have signs of chronic endometritis, only 6.5% had CD138 confirmed. This indicates a low sensitivity of the method in the absence of signs of chronic endometritis, indicating that in the absence of signs, the diagnosis of chronic endometritis is unlikely to be confirmed (figure 2).



**Figure 2 – Comparison of the results of visual assessment of chronic endometritis and immunohistochemical analysis: 1 – combination of two signs; 2 – combination of 3 signs; 3 – combination of 4 signs; 4 – insignificant signs; 5 – absent signs.**

### Conclusions.

It should be noted that immunohistochemical analysis of CD138 is a very accurate method for detecting CE.

The number of signs directly correlates with the accuracy of diagnosis: the more signs, the higher the probability of confirming the diagnosis using CD138.

When combining several signs of chronic endometritis, in particular, when combining three or four signs, where the accuracy reaches 100% confirmation by immunohistochemical analysis.

There is a place for subjective assessment of visual signs, since with insignificant visual signs, immunohistochemical confirmation was only in 64% of cases.

### Prospects for further research.

It is planned to investigate other factors of infertility and compare them with data from instrumental and laboratory indicators, and conduct a correlation analysis.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-469-475

УДК 618.177:611.018.54:616-089.888

<sup>1</sup>Коцабин Н. В., <sup>2</sup>Кошарний В. В.

## ОЦІНКА ГІСТЕРОСКОПІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ЕНДОМЕТРІУ У ПАЦІЄНТОК З НЕПЛІДДЯМ

<sup>1</sup>Медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ, Україна)

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

[nykolynnataliya@yahoo.com](mailto:nykolynnataliya@yahoo.com)

На сьогоднішній день все ще немає чітких критеріїв для постановки діагнозу хронічного ендометриу за даними як гістологічних, так і імуногістохімічних досліджень. Також немає загально-визнаних, діагностичних критеріїв мінімальної кількості плазмоцитів для встановлення діагнозу хронічного ендометриу. Метою дослідження було оцінити присутність візуальних ознак хронічного ендометриу у жінок з безпліддям, які проходять лікування методами ДРТ та простежити кореляцію цих показників з результатами імуногістохімічного аналізу.

Слід зазначити, що імуногістохімічний аналіз CD138 є дуже точним методом виявлення хронічного ендометриу. Кількість ознак прямо корелює з точністю діагностики: чим більше ознак, тим вище ймовірність підтвердження діагнозу за допомогою CD138. При поєднанні декількох ознак хронічного ендометриу, зокрема, при поєднанні трьох або чотирьох ознак, де точність досягає 100% підтверженості імуногістохімічним аналізом. Є місце суб'єктивній оцінці візуальних ознак, оскільки при незначних візуальних ознаках імуногістохімічне підтвердження було лише у 64% випадків.

**Ключові слова:** ендометріоз, гістероскопія, непліддя, імуногістохімія, матка, ендометрій.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» (державний реєстраційний номер 0121U100153)

**Вступ.**

Ендометрій, слизова оболонка матки, відіграє критичну роль у процесі запліднення та підтримці вагітності. Після запліднення яйцеклітина перетворюється на ембріон, який має імплантуватися в матку, щоб продовжити своє розвитку. Для цього ендометрій повинен бути належним чином підготовлений, змінюючись під впливом гормонів. Його структура і товщина визначають можливість імплантації, а також подальшу підтримку ембріона на ранніх етапах вагітності. Здоровий і функціональний ендометрій є основою для успішного зачаття і нормального розвитку вагітності, тому будь-які порушення в його розвитку можуть суттєво вплинути на здатність до зачаття та хід вагітності [1].

Хронічний ендометрит (ХЕ) – це запалення слизової оболонки матки, яке може впливати на здатність жінки завагітніти. Це захворювання є однією з можливих причин безпліддя, оскільки порушує функцію ендометрія та може ускладнювати імплантацію ембріона [2, 3].

За різними дослідженнями, хронічний ендометрит зустрічається у жінок з безпліддям з різною частотою, в залежності від специфіки дослідження та методів діагностики. Загальні дані свідчать, що: У жінок, які страждають на безпліддя і мають нормальну овуляцію, хронічний ендометрит виявляється у 5-25% випадків. У жінок із безпліддям, пов'язаним із невідомими причинами, частота виявлення хронічного ендометрити може бути вищою і становити до 40-50%. В деяких дослідженнях, які включають жінок з рецидивними викиднями або невдачами імплантації під час допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), частота хронічного ендометрити може досягати до 60% [4, 5]. Це показує, що хронічний ендометрит може бути важливим фактором, який впливає на репродуктивну функцію жінок. Важливою особливістю є те, що захворювання може бути безсимптомним, тому діагностика часто вимагає спеціальних методів, таких як гістероскопія, мікробіологічні дослідження або ультразвукове дослідження.

Таким чином, хронічний ендометрит є однією з поширених причин безпліддя, повторних невдач імплантації, мимовільних викиднів [6, 7, 8].

Гістероскопія з вагіноскопичним доступом є важливим діагностичним інструментом у випадках безпліддя, під час якої можна провести, дослідити порожнину матки, оцінити ендометрій, визначити прохідність маткових труб, провести прицільну біопсію ендометрію та низку лікувальних процедур, таких як поліпектомія, резекції синехій порожнини матки, міомектомія, видалення ВМС тощо.

Плазматичні клітини накопичуються в базальному шарі ендометрію, тому для діагностики хронічного ендометрити біопсія має бути саме прицільна і на всю товщину ендометрію.

На сьогоднішній день все ще немає чітких критеріїв для постановки діагнозу ХЕ за даними як гістологічних, так і імуногістохімічних досліджень. Також

немає загально-визнаних, діагностичних критеріїв мінімальної кількості плазмоцитів для встановлення діагнозу ХЕ.

Згідно даними (Histological diagnostic criteria on forchronic endometritis based on the clinical outcome) діагноз хронічний ендометрит повинен звучати при виявленні 1 плазматичної клітини на 10 полів зору великого збільшення, так як підтверджений негативний вплив на ефективність лікування безпліддя методами ДРТ. В нашій практиці ми дотримувалися саме цієї думки.

Міжнародною робочою групою за участю гінекологів зі стандартизації хронічного ендометрити було запропоновано «Метод Delphi» для візуальної діагностики ХЕ згідно даних EttoreCicinelli та ін [9, 10]. Візуальними діагностичними критеріями згідно методу є наступні: мікрополіпи із судинною ніжкою, набряк строми, гіперемія з великою кількістю білих точок і кровоносних судин на поверхні – симптом полуниці, вогнищева і дифузна гіперемія ендометрію.

**Мета дослідження.**

Оцінити присутність візуальних ознак хронічного ендометрити у жінок з безпліддям, які проходять лікування методами ДРТ та простежити кореляцію цих показників з результатами імуногістохімічного аналізу.

**Об'єкт і методи дослідження.**

На першому етапі нашого дослідження було проведено офісну гістероскопію 200 пацієнткам з безпліддям вагіноскопичним методом за допомогою гістероскопа Bettocchi, діаметром 5 мм. Гістероскопія проводилась в амбулаторних умовах як рутинна процедура підготовки ендометрію до кріопереносу ембріонів у центрі репродуктивного здоров'я «Дамія». Пацієнтки не отримували жодного знеболення чи специфічної підготовки. Середній вік пацієнток становив  $32,5 \pm 1,2$  роки, з яких 94 (47,0%) пацієнтки мали первинне безпліддя, а 106 (53,0%) – вторинне. Всі пацієнтки проходили лікування методами ДРТ. Гормональний профіль пацієнток: АМГ в межах від 0,8 до 6,5, ТТГ та пролатин в межах норми. Дослідження проводилось з 2021 по 2023 рік.

Плазматичні клітини накопичуються в базальному шарі ендометрію, тому для діагностики хронічного ендометрити біопсія має бути саме прицільна і на всю товщину ендометрію. Тому важливо біопсію проводити саме в проліферативну фазу циклу.

Під час офісної гістероскопії всі пацієнтки проходили обстеження порожнини матки та біопсію ендометрію за допомогою щипців. Було проведено фото- та відеозапис гістероскопії. Зразки ендометрію фіксувалися у нейтральному буферному формаліні протягом 24 годин, а потім в парафіні за стандартними методами. Зрізи товщиною 4 мікрони фарбувалися методами Н&Е та імуногістохімії (ІНЦ) для CD138 (DAKO, клон М115) на автоматизованому пристрої DAKO AutostainerLink 48 з використанням системи візуалізації DAKO Link. Під час виконання дослідження були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики – GCP (1996 р.), Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007 р.). Усі паці-

енти надали інформовану добровільну згоду перед проведенням будь-яких процедур.

За результатами імуногістохімічного аналізу, у 101 пацієнток (50,5 %) було діагностовано ХЕ. Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середня величина ( $M$ ), середня похибка ( $m$ ) та середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стюдента. Відношення шансів (ВШ), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал (ДІ) розраховували за допомогою калькулятора MedCalc.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

В наших дослідженнях ми встановили наступні зміни, характерні для ендометриту. Спостерігались множинні мікрополіпи, що мали судинну ніжку, що свідчить про наявність кровоносних судин, які живлять ці утворення. Така картина може вказувати на хронічні запальні зміни та порушення нормального ендометріального розвитку в 64 випадках. В 61 випадку виявлено набряк строми ендометрію, що є характерним для запального процесу. Це свідчить про наявність тканинної реакції, спричиненої запаленням або інфекційними процесами. Спостерігались утворення на поверхні ендометрію, схожі на зерна полуниці. Це класичний симптом для деяких форм ендометріозу, однак може бути також ознакою хронічного ендометриту з наявністю дрібних запальних вогнищ 12 випадків. Симптом “полуниці” при хронічному ендометриті — це гістероскопічна ознака, що характеризується наявністю великих ділянок гіперемованого (почервоного) ендометрія з білими центральними точками. Цей візуальний патерн нагадує поверхню полуниці. Також виявлено локальні ділянки гіперемії ендометрію, що вказує на підвищений кровообіг в окремих зонах ендометрія у 35 випадках дифузна гіперемія ендометрію, у 49 випадках (табл. 1).

Серед обстежених пацієнток у 92 (46,00%) не було жодної ознаки ХЕ, у 25 (12,50%) — практично відсутні, поєднання двох ознак у 45 (22,50%), поєднання 3 ознак — 31 (15,50%), поєднання 4 ознак у 7 (3,50%) пацієнток (рис. 1).

Слід зазначити, що достовірна різниця даних була виявлена між симптомами набряків строми та симптомом полуниці ( $p \leq 0.001$ ), між симптомами набряків строми та вогнищевою гіперемією ендометрію ( $p \leq 0.01$ ), а також між симптомом полуниці та симптомами вогнищевої гіперемії ендометрію й дифузною гіперемією ендометрію —  $p \leq 0.01$  та  $p \leq 0.001$  відповідно.

Порівнюючи результати візуальної оцінки хронічного ендометриту та імуногістохімічного аналізу, зокрема за присутністю CD138 (який є маркером плазматичних клітин) ми встановили, що серед 45 пацієнток, у 31 було підтверджено наявність CD138, що дає високу чутливість (91,1%). Це вказує на те, що, коли зафіксовані дві ознаки хронічного ендометриту, імуногістохімічний аналіз CD138 є надійним методом для підтвердження діагнозу. У групі з 31 пацієнткою, у всіх випадках (100%) був підтверджений CD138. Це свідчить про те, що поєднання трьох ознак є абсолютно точним для визначення хронічного ендометриту з підтвердженням за допомогою імуногістохімії. Вияв-

Таблиця 1 – Характеристика ознак хронічного ендометриту серед обстежених пацієнток

| Ознаки                                  | Пацієнтки (n=200) |            |
|-----------------------------------------|-------------------|------------|
|                                         | Абс.              | P±m        |
| множинні мікрополіпи із судинною ніжкою | 64                | 32,00±3,30 |
| набряк строми                           | 61                | 30,50±3,26 |
| симптом полуниці                        | 12                | 6,00±1,68  |
| вогнищева гіперемія ендометрію          | 35                | 17,50±2,69 |
| дифузна гіперемія ендометрію            | 49                | 24,50±3,04 |

Примітки: Абс. — абсолютна кількість пацієнток, P — відносна величина (на 100 обстежених), ±m — похибка відносної величини.

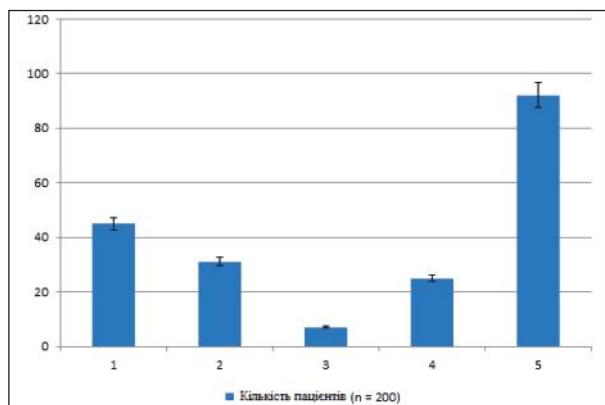


Рисунок 1 – Поєднання візуальних ознак гістероскопії: 1 – поєднання двох ознак; 2 – поєднання 3 ознак; 3 – поєднання 4 ознак; 4 – незначні ознаки; 5 – відсутні ознаки.

Таблиця 2 – Порівняння результатів візуальної оцінки хронічного ендометриту та імуногістохімічного аналізу

| Ознаки               | Пацієнтки | З них підтверджено CD138 |         |
|----------------------|-----------|--------------------------|---------|
|                      |           | Абс.                     | %       |
| поєднання двох ознак | 45        | 31                       | 91,1%   |
| поєднання 3 ознак    | 31        | 31                       | 100,00% |
| поєднання 4 ознак    | 7         | 7                        | 100,00% |
| незначні ознаки      | 25        | 16                       | 64,00%  |
| відсутні ознаки      | 92        | 6                        | 6,5%    |

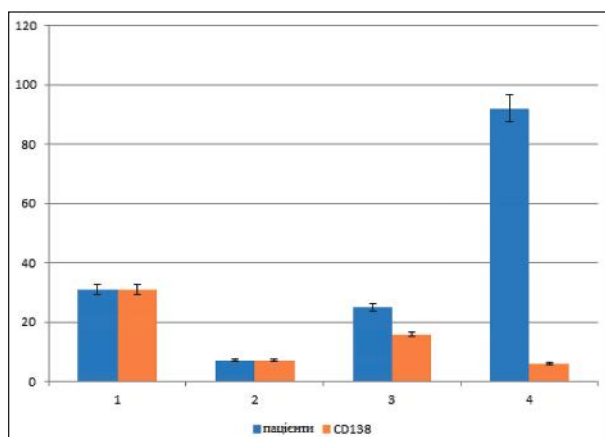


Рисунок 2 – Порівняння результатів візуальної оцінки хронічного ендометриту та імуногістохімічного аналізу: 1 – поєднання двох ознак; 2 – поєднання 3 ознак; 3 – поєднання 4 ознак; 4 – незначні ознаки; 5 – відсутні ознаки.

лення чотирьох ознак хронічного ендометриту також забезпечує 100% підтвердження наявності CD138 у всіх семи пацієнток (табл. 2).

Це означає, що поєднання чотирьох ознак дає найвищу точність у діагностиці. У групі з 25 пацієнтками, у 16 з них був підтверджений CD138, що дає чутливість 64%. Це означає, що наявність лише незначних ознак може не бути настільки надійною для підтвердження хронічного ендометриу, порівняно з вираженими ознаками. У 92 пацієнток, у яких не було виявлено ознак хронічного ендометриу, лише у 6,5% був підтверджений CD138. Це свідчить про низьку чутливість методу при відсутності ознак хронічного ендометриу, що вказує на те, що за відсутності ознак діагноз хронічного ендометриу навряд чи буде підтверджено (рис. 2).

#### Висновки.

Слід зазначити, що імуногістохімічний аналіз CD138 є дуже точним методом виявлення ХЕ.

Кількість ознак прямо корелює з точністю діагностики: чим більше ознак, тим вище ймовірність підтвердження діагнозу за допомогою CD138.

При поєднанні декількох ознак хронічного ендометриу, зокрема, при поєднанні трьох або чотирьох ознак, де точність досягає 100% підтверженості імуногістохімічним аналізом.

Є місце суб'єктивній оцінці візуальних ознак, оскільки при незначних візуальних ознаках імуногістохімічне підтвердження було лише у 64% випадків.

#### Перспективи подальших досліджень.

Планується дослідити інші фактори безпліддя і співставити їх з даними інструментальних і лабораторних показників, провести кореляційний аналіз.

### References / Література

1. Břečka K, Sehnal B, Maxová K, Halaška MJ, Keprtová K, Hruza M, et al. Chronic endometritis – a constantly discussed issue in infertile women. *Ceska Gynekol*. 2024;89(3):230-236. DOI: [10.48095/ccccg2024230](https://doi.org/10.48095/ccccg2024230).
2. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(9):2250. DOI: [10.3390/diagnostics12092250](https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250).
3. Cicinelli E, Trojano G, Vitagliano A. Management of chronic endometritis before in vitro fertilization: lights and shadows. *Fertil Steril*. 2022;118(2):347-348. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2022.06.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.06.022).
4. Morimune A, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Takashima A, Amano T, et al. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(3):e13357. DOI: [10.1111/aji.13357](https://doi.org/10.1111/aji.13357).
5. Osada H, Seto M, Nakase K, Ezoe K, Miyauchi O, Fujita H, et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;284:143-149. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2023.03.021](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.03.021).
6. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2016;43(4):185-192. DOI: <https://doi.org/10.5653/cepm.2016.43.4.185>.
7. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):437-441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131>.
8. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. DOI: [10.1186/s12905-021-01239-y](https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y).
9. 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. *Fertility and sterility*. 2019;112(1):162-173.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>.
10. Mihara M, Yasuo T, Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(5):936. DOI: [10.3390/diagnostics13050936](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050936).

### ОЦІНКА ГІСТЕРОСКОПІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ЕНДОМЕТРІУ У ПАЦІЄНТОК З НЕПЛІДДАМ

Коцабин Н. В., Кошарний В. В.

**Резюме.** Хронічний ендометрит (ХЕ) – це запалення слизової оболонки матки, яке може впливати на здатність жінки завагітніти. Це захворювання є однією з можливих причин безпліддя, оскільки порушує функцію ендометрія та може ускладнювати імплантацію ембріона. Гістероскопія з вагіноскопичним доступом є важливим діагностичним інструментом у випадках непліддя, під час якої можна провести, дослідити порожнину матки, оцінити ендометрій, визначити прохідність маткових труб, провести прицільну біопсію ендометрію та низку лікувальних процедур, таких як поліпектомія, резекції синехій порожнини матки, міомектомія. На сьогоднішній день все ще немає чітких критеріїв для постановки діагнозу ХЕ за даними як гістологічних, так і імуногістохімічних досліджень. Також немає загально-визнаних, діагностичних критеріїв мінімальної кількості плазмочитів для встановлення діагнозу ХЕ. Метою дослідження було оцінити присутність візуальних ознак хронічного ендометриу у жінок з безпліддям, які проходять лікування методами ДРТ та простежити кореляцію цих показників з результатами імуногістохімічного аналізу. На першому етапі нашого дослідження було проведено офісну гістероскопію 200 пацієнткам з непліддям вагіноскопичним методом за допомогою гістероскопа Bettocchi, діаметром 5 мм. За результатами імуногістохімічного аналізу, у 101 пацієнток (50,5%) було діагностовано ХЕ. Слід зазначити, що імуногістохімічний аналіз CD138 є дуже точним методом виявлення ХЕ. Кількість ознак прямо корелює з точністю діагностики: чим більше ознак, тим вище ймовірність підтвердження діагнозу за допомогою CD138. При поєднанні декількох ознак хронічного ендометриу, зокрема, при поєднанні трьох або чотирьох ознак, де точність досягає 100% підтверженості імуногістохімічним аналізом. Є місце суб'єктивній оцінці візуальних ознак, оскільки при незначних візуальних ознаках імуногістохімічне підтвердження було лише у 64% випадків.

**Ключові слова:** ендометріоз, гістероскопія, непліддя, імуногістохімія, матка, ендометрій.

## EVALUATION OF HYSTEROSCOPIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN THE ENDOMETRIUM OF PATIENTS WITH INFERTILITY

Kotsabyn N. V., Kosharny V. V.

**Abstract.** Chronic endometritis is an inflammation of the uterine mucosa that can affect a woman's ability to become pregnant. This disease is one of the possible causes of infertility, as it disrupts the function of the endometrium and can complicate embryo implantation. Hysteroscopy with vaginoscopic access is an important diagnostic tool in cases of infertility, during which it is possible to examine the uterine cavity, assess the endometrium, determine the patency of the fallopian tubes, perform a targeted biopsy of the endometrium and a number of therapeutic procedures, such as polypectomy, resection of uterine synechiae, myomectomy. To date, there are still no clear criteria for diagnosing CE according to both histological and immunohistochemical studies. There are also no generally recognized diagnostic criteria for the minimum number of plasma cells for diagnosing CE. The aim of the study was to assess the presence of visual signs of chronic endometritis in infertile women undergoing ART treatment and to trace the correlation of these indicators with the results of immunohistochemical analysis. In the first stage of our study, office hysteroscopy was performed on 200 patients with infertility by vaginoscopic method using a Bettocchi hysteroscope, 5 mm in diameter. According to the results of immunohistochemical analysis, 101 patients (50.5%) were diagnosed with CE. It should be noted that CD138 immunohistochemical analysis is a very accurate method for detecting CE. The number of signs directly correlates with the accuracy of diagnosis: the more signs, the higher the probability of confirming the diagnosis using CD138. When combining several signs of chronic endometritis, in particular, when combining three or four signs, the accuracy reaches 100% confirmation by immunohistochemical analysis. There is a place for subjective assessment of visual signs, since with minor visual signs, immunohistochemical confirmation was only in 64% of cases.

**Key words:** endometriosis, hysteroscopy, infertility, immunohistochemistry, uterus, endometrium.

## ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Kotsabyn N. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6475><sup>ABDEF</sup>Kosharnyi V. V.: <https://orcid.org/0000-0002-7815-3950><sup>BDE</sup>

## Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kotsabyn Natalia Volodymyrivna / Коцабин Наталія Володимирівна

Reproductive Health Medical Center "Damiya" / Медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія»

Ukraine, 49000, Ivano-Frankivsk, 112b Fedkovycha str. / Адреса: Україна, 49000, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича 112б

Tel.: +380503733757 / Тел.: +380503733757

E-mail: [nykolynnataliya@yahoo.com](mailto:nykolynnataliya@yahoo.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 23.09.2024 / Стаття надійшла 23.09.2024 року

Accepted 19.02.2025 / Стаття прийнята до друку 19.02.2025 року