

УДК 618.14-002.5

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Шабаева В.И., Климов В.С., Болдырева М.В.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

Статья посвящена вопросам улучшения репродуктивного здоровья женщин с хроническим эндометритом, его взаимосвязи с ранними репродуктивными потерями на основе анализа этиопатогенетических аспектов заболевания, поисков оптимизации его диагностики. Рассмотрены различные методы оценки состояния эндометрия – морфологический, морфометрия, иммуногистохимия, оценка уровня эндометриальных белков в плазме, экспрессия эндометриальными клетками цитокинов и иммунофенотипирование эндометрия, сонографическое и гистероскопическое исследования. Показано, что определение патологических изменений иммунореактивности организма при патогенетических вариантах ХЭ, микробиологических особенностей, АМГФ в сыворотке крови являются прогностическими показателями структурно-функциональных изменений эндометрия при различных вариантах хронического эндометрита. Доказано, что дисбаланс цитокинов нарушает синтез стероидной сульфатазы, деградация ферментных систем – в свою очередь – запускает локальную гиперэстрогению, реализующуюся в избыточную пролиферацию эндометрия. Отмечено, что свойственное хроническому воспалительному процессу (в том числе, аутоиммунному) возрастание провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, в конечном итоге – выкидыш I триместра.

Ключевые слова: хронический эндометрит, репродуктивные потери, методы исследования, иммунореактивность

**CURRENT ASPECTS OF PATHOGENESIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS
(LITERATURE REVIEW)****Shabaeva V.I., Klimov V.S., Boldyreva M.V.***SBEI HPE Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

This research is devoted to improving the reproductive health of women with chronic endometritis, its interrelations with early-term pregnancy losses based on the study of the analysis pathogenetic aspects of disease, searches of optimisation of its diagnostics. The various methods of studying the endometrium including morphological studies, morphometry, immunohistochemistry, measurement of endometrial protein in plasma, cytokine expression in endometrial cells, leukocyte populations in the endometrium and ultrasonographic and hysteroscopic studies, were reviewed. It is shown that definition of pathological changes in human immune response at pathogenetic variants of chronic endometritis, microbiological features, AMGF in blood serum are prognostic indicators of structurally and functional changes of the endometrium at various variants in chronic endometritis. It is proved that the imbalance of cytokines disrupts the synthesis of steroid sulfatase, the degradation of enzyme systems – in turn – starting a local hyperestrogenia, realized in excess endometrial proliferation. Observed, which is characteristic of chronic inflammation (including autoimmune) increase of proinflammatory cytokines leads to activation of prothrombinase, causing thrombosis, infarction of the trophoblast and its detachment, in the end – a miscarriage the first trimester.

Keywords: chronic endometritis, early-term pregnancy losses, methods of research, immunoreactivity

Отсутствие четких представлений о патогенезе привычного невынашивания, роли хронического эндометрита (ХЭ) в механизмах прерывания беременности препятствует реализации обоснованной терапии [7, 16, 19], усугубляя репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста [17, 20, 21].

С учетом частоты искусственных абортов – прерывается более 40% первых беременностей – статистика неучтенных и нелеченных ХЭ определяет устойчивую тенденцию невынашивания при исходно удручающих демографических показателях [1, 10, 11, 21].

Сегодня общепринятой является точка зрения о возникновении хронического вос-

паления, в частности, в эндометрии, в результате дисбаланса между гормонально-иммунными системами организма, с одной стороны, и патогенами – с другой. При этом в поддержании длительно текущего хронического воспаления на фоне персистенции условно-патогенной микрофлоры [13] значительную роль играют иммунные нарушения в организме [9, 2], в том числе и несостоятельность факторов местной противоинфекционной защиты [24, 25, 30].

Однако роль иммунной системы стала рассматриваться в генезе инфекционно-воспалительных процессов органов репродукции относительно недавно [8, 12]. Улучшению иммунодиагностики ХЭ спо-

собствовал анализ параллелей, указывающих на нарушение гомеостаза – либо патологической активации иммунных механизмов, либо иммунодефицита, способствующего формированию очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов и истощению функциональной активности фагоцитов [32].

С учетом позиционирования воспаления как основной эффекторной функции иммунной системы, составляющими хронического процесса признаны – дисбаланс ее функционирования и наличие патологического очага в шоковом органе – две главные составляющие хронического процесса [5]. Вследствие ряда метаморфоз – дефектов отдельных звеньев иммунной системы, высокой вирулентности и избыточного количества инфекционных агентов разворачивается сценарий атипичного воспаления. Согласно утверждениям [5], токсические факторы микробных ассоциаций инициируют не только деструктивные изменения, но и подавление фагоцитарной активности лейкоцитов, что определяет развитие торпидных форм и фагоцитоз преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами по типу незавершенной реакции.

Вероятна и генетическая подоплека варианта иммунореактивности: полиморфизм генов определенных провоспалительных цитокинов, обуславливающий генетически запрограммированный усиленный иммунный ответ на присутствующие бактерии, провоцирует избыточный выброс биоактивных факторов, способствуя невынашиванию беременности [23].

В целом, следует указать на недостаточную изученность изменений системного иммунного ответа при ХЭ, однако именно длительность существования воспалительного процесса однозначно указывает на необходимость идентификации структурных и/или функциональных изменений в иммунной системе и коррекцию этих нарушений, тогда как элиминация патогена, возможно, состоялась много ранее [20, 18].

Ознакомление с парадоксами иммунного реагирования при беременности, участием различных звеньев иммунной системы, взаимосвязью иммунных и сосудистых нарушений, включая дисбаланс в цитокиновой сети и молекул адгезии, позволяет проанализировать гравидарные потери с иных позиций [17, 3, 18].

Устойчива позиция прогестерона как активатора децидуальных превращений эндометрия, «пособника» роста и развития миометрия, его васкуляризации, поддерживающего маточную мышцу в состоянии покоя путем нейтрализации действия оксито-

цина, снижения синтеза простагландинов. Более глубокие воззрения касательно его уровня для продукции активированными лимфоцитами CD 8+ прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), сдерживающего реакцию отторжения плода, ориентируют на экскурс в воспалительный генез невынашивания [27, 28].

Воздействие антиабортного медиатора (PIBF) на NK—клетки направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK—клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56+ CD 16+. При наличии этих клеток иммунный ответ матери осуществляется через Т-хелперы II (Th II) типа, которые продуцируют регуляторные интерлейкины (il) il-3, il-4, il-10, il-13. Таков сценарий благоприятного развития беременности при достаточной концентрации прогестерона [35].

Низкое содержание прогестерона или поражение его рецепторов определяет дефицит прогестерониндуцированного блокирующего фактора и сдвиг иммунного ответа матери на трофобласт в сторону лимфокинактированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD56+ CD 16+, – более активного ответа через Т-хелперы I типа (Th I) [31].

Чрезмерный иммунный ответ, сопровождающийся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF, IFN, IL-1, IL-6) и секрецией агрессивных радикалов и молекул, наблюдается при нарушении эволюционно детерминированной иммунологической толерантности, направленной на «приятель» полуаллотрансплантата – эмбрионально-плацентарной единицы [31].

Фундаментальный анализ присущих воспаленному эндометрию характеристик уже на рецепторном уровне еще больше убеждает в несостоятельности традиционно практикуемых схем лечения ХЭ: контраргументом пресловутому дефициту прогестерона как основной причины невынашивания выступает хронический аутоиммунный эндометрит, на долю истинно прогестерондефицитных состояний приходится лишь 12 % [21, 20, 29].

Неполноценность секреторной трансформации в ракурсе исхода хронического воспаления слизистой матки демонстрирует основного «виновника» репродуктивных потерь – эндометрий, несостоятельность структуры которого определяет «расстройство» функций. Недоразвитие железистого и стромального элементов эндометрия при недостаточности лютеиновой фазы цикла «воспалительного генеза» реализуется в сниженной продукции эндометриальных белков, необходимых для поддержания беременности: белков альфа-2-микроглобулина фертильности

(АМГФ) – показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия [21].

Будучи мощным иммуносупрессором, прогестерон-зависимый белок АМГФ совместно с ПАМГ, ингибитором инсулиноподобных факторов роста обеспечивает защиту эмбриона от иммунологического отторжения материнским организмом. Неполноценность воспаленного эндометрия нивелирует его активную роль реформатора оптимального микроокружения для развивающегося эмбриона и меняет функциональную активность клеток-продуцентов эмбриональных белков [21].

Иммунологическая характеристика эндометрия женщин с ХЭ убеждает в аномальном количестве эндометриальных лимфоцитов играющих критическую роль в рецептивности, – снижении CD 56+, CD 16+ на фоне некоторого возрастания CD3+, моноцитов, макрофагов (CD 14+) [38].

Среди работ, отмечающих значимость иммунофенотипической оценки лимфоцитов эндометрия, единичны исследования, опровергающие возможность прогнозирования исхода последующей беременности на основании анализа частоты лимфоцитарных субпопуляций [37].

Нарушение стройной системы управления межклеточными взаимодействиями в эндометрии при невынашивании беременности распространяется на рецепторный профиль [34, 36]. Примечательно, что значительное снижение экспрессии в период имплантации (3-интегрин связывают с неустановленным бесплодием, тогда как ослабление экспрессии эстрогеновых и, особенно, прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках интерпретируют в срезе ХЭ [26]. Рецептивная недостаточность – как исход альтерации при внутриматочных вмешательствах и хроническом воспалительном процессе в слизистой матке снижает чувствительность к стероидам, поэтому даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона отмечена неполноценность циклических превращений [36].

Перераспределение рецепторов к лектинам указывает на снижение защитных свойств муцинозного покрытия эндометрия, поддерживая эндометриальную персистенцию микробов. Дистрофические и дисрегуляторные изменения в эндометрии провоцируют нарушения синтеза секреторного компонента иммуноглобулина А и активацию каскадов местных иммунопатологических реакций [27, 33]. Лейкоцитарная инфильтрация эндометрия

сопровождается возрастанием титра провоспалительной фракции эндометриальных лимфоцитов, аутоантител к собственным тканям вследствие изменения антигенной структуры инфицированных клеток [27].

Свойственное хроническому воспалительному процессу (в том числе, аутоиммунному) возрастание провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, в конечном итоге – выкидыш I триместра. При прогрессировании беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность [17].

Дисбаланс цитокинов нарушает синтез стероидной сульфатазы, деградация ферментных систем – в свою очередь – запускает локальную гиперэстрогению, реализующуюся в избыточную пролиферацию эндометрия [28].

Подтверждение факта, что пролиферация железистого эпителия потенцируется продуктивным воспалением, найдено при иммунофенотипировании клеток эндометрия: на фоне значительного возрастания уровня макрофагов и больших гранулярных лейкоцитов, общего числа Т-лимфоцитов увеличивается экспрессия важнейших регуляторов воспалительного процесса – факторов роста TNF- α и TGF- β [31].

Активируется экспрессия эпидермального фактора роста (EGF) – во всех эндометриальных компонентах, непосредственно индуктора пролиферации – маркера Ki-67 в клетках железистого и покровного эпителия и строме эндометрия, возрастает интенсивность неоангиогенеза [35].

Изменение компонентов экстрацеллюлярного матрикса и их регуляторов в эндометрии женщин с привычным невынашиванием реализуется в патологическом распределении коллагена I и III типов с преобладанием коллагена I типа и появлением мерозина. Триггер подобных стромальных нарушений, в норме определяемый триадой «лимфоцит-макрофаг-фибробласт», – непосредственно очаг воспаленного эндометрия [34]. Дисбаланс факторов роста, эндопротеаз и их ингибиторов определяет ремоделирование слизистой матки с прогрессирующим коллагенообразованием и атрофией железистого аппарата, нередко на фоне персистенции патогенного агента, предугадывая несостоятельность иммунных механизмов адаптации и неблагоприятный исход беременности [33, 39].

Столь значительную эндометриальную разобщенность едва ли следует расценивать как следствие прогестерондефицитного состояния.

Потребность разобраться в этиологической подоплеке невынашивания беременности увлекает к переходу от маркеров эндометриального воспаления до анализа биоптатов эндометрия. Согласно отдельным исследованиям, хронический персистирующий эндометрит определен у четверти женщин [27, 29, 36] прервавших беременность путем искусственного аборта [21, 6]. Подобный факт только подтверждает печальную тенденцию – латентное течение и стертая клиническая симптоматика, неоднозначность интерпретации результатов различных методов верификации ХЭ, особенно в когортах с ранними репродуктивными потерями, обуславливают гиподиагностику заболевания, усугубляя порочный круг невынашивания.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об отсутствии единой точки зрения на этиологию ХЭ, недостаточное изучение патогенетических аспектов, в том числе, иммунологических и указывают на необходимость изучения данного вопроса в рамках профилактики ранних репродуктивных потерь.

Список литературы

1. Байкулова Т.Ю. Морфофункциональные особенности плацент у первородящих повторнобеременных женщин / Байкулова Т.Ю., Петров Ю.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 128.
2. Ветров В.В. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) / Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О., Бараташвили Г.Г., Петров Ю.А. // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 61–65.
3. Демидова Е.М. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Волошук И.Н., Мельников А.П., Рашидов Т.Н., Демидов Б.С., Белоусов Д.М. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 67–74.
4. Духина Т.А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 24 с.
5. Лебедев К.А. Физиология воспалительных процессов и их лечение / Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В. // Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – № 1. – С. 100–113.
6. Оразмурадов А.А. Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 47 с.
7. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 113–118.
8. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 9.
9. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. – 2016. – № 2. – С. 35–39.
10. Петров Ю.А. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) / Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 727–731.
11. Петров Ю.А. Клинические особенности течения беременности родов и послеродового периода у первородящих повторнобеременных женщин (обзор литературы) / Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 719–723.
12. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – С. 282–289.
13. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2011. – № 6. – С. 110–113.
14. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С. 243–247.
15. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С. 248–253.
16. Петров Ю.А. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – С. 274–281.
17. Радзинский В.Е. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности / Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 13. – С. 764–766.
18. Радзинский В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 24–29.
19. Радзинский В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 1. – С. 72–76.
20. Радзинский В.Е. Комментарий к статье «Применение диногестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре» / Радзинский В.Е., Г.Ф. Тотчиев Г.Ф. // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 6. – С. 14–15.
21. Ранние сроки беременности (изд. 2-е, испр. и доп.) / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – Изд.: Медибюро Статус презенс, 2009. – 480 с.
22. Широкова Д.В. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия / Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 270.
23. Andrews W.W. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery / Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 193(3 Pt 1). – P. 739–745.
24. Beruchashvili M. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis // Beruchashvili M., Gogiashvili L., Datunashvili E. et al. // Georgian Med. News. – 2010. – V. 181. – P. 59–63.
25. Bessmertnaia V.S. Endometrial morphological and immunohistochemical features in females with primary and secondary infertility / Bessmertnaia V.S., Samoilov M.V., Serebrennikova K.G. et al. // Arkh. Patol. – 2008. – V. 70. – № 4. – P. 31–40.
26. Boroujerdnia M.G. Beta3 integrin expression within uterine endometrium and its relationship with unexplained infertility // Pak. J. Biol. Sci. – 2008. – V. 11(21). – P. 2495–9.
27. Druckmann R. Progesterone and the immunology of pregnancy // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2005. – V. 97. – № 5. – P. 389–96.

28. Fatusic Z. Immunological aspect of spontaneous and habitual abortion // *Med. Arh.* – 2006. – V. 60, № 2. – P. 129-31.
29. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterine pathology: common and rare diagnostic dilemmas // *Pathol. Res. Pract.* – 2009. – V. 205. – № 10. – P. 663-76.
30. Glukhova E.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis / Glukhova E.V., Cherkasov S.V., Sgibnev A.V. et al // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2009. – V. 4. – P. 93-6.
31. Jasper M.J. Reduced expression of IL-6 and IL-lalpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – V. 73. – № 1. – P. 74-84.
32. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95. – № 3. – P. 1156-1158.
33. Kovalenko V.L. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis / Kovalenko V.L., Voropaeva E.E., Kozachkov E.L. et al. // *Arkh. Patol.* – 2008. – V. 70. – № 2. – P. 6-8.
34. Kuznetsova A.V. Changes in the components of the extracellular matrix and its regulators in the endometrium of women with habitual abortion // *Arkh. Patol.* – 2002. – V. 64. – № 1. – P. 18-22.
35. Kwak-Kim J.Y. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – V. 88. – P. 64-79.
36. Matteo M. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / Matteo M., Cicinelli E., Greco P. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – V.61. – № 5. – P. 322-9.
37. Michimata T. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion // Michimata T., Ogawara M.S., Tsuda H. et al. / *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – V. 47. – № 4. – P. 196-202.
38. Michou V.I. Fraction of the peripheral blood concentration of CD56+/CD16-/CD3- cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility // *Fertil. Steril.* – 2003. – V.80. – Suppl 2. – P. 691-7.
39. Piccinni MP. T cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – V. 13. – № 6. – P. 840-4.