

УДК 618.14-002-07-08

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сндоян А.В.

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

В обзоре представлены современные данные о состоянии иммунитета пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ). Показано, что токсические факторы микробных ассоциаций инициируют не только деструктивные изменения, но и подавление фагоцитарной активности лейкоцитов, что определяет развитие торпидных форм и фагоцитоз полиморфно-ядерными лейкоцитами преимущественно по типу незавершенной реакции. Приведены последние данные о вариабельности иммунных реакций в зависимости от морфотипа ХЭ. Отмечено, что наибольшая «угнетенность» иммунного ответа фигурирует при гиперпластическом варианте ХЭ за счет снижения всех фракций клеточного иммунитета. Показано, что гиперреактивность иммунной системы при смешанном варианте ХЭ определяется активностью компонентов лейкоцитарного звена. Доказано, что мозаичность иммунологического ответа при гипопластическом макротипе ХЭ формируется угнетением факторов гуморальной защиты.

Ключевые слова: хронический эндометрит, иммунитет, морфотипы хронического эндометрита, воспалительные заболевания органов малого таза, невынашивание беременности

THE STATUS OF IMMUNE SYSTEM OF THE WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS (LITERATURE REVIEW)

Sndoyan A.V.

*SBEI HPE Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

The review presents the modern data about the immune status of the patients with chronic endometritis (CE). It is shown the toxic factors of microbial associations initiate not only destructive changes, but also the suppression of phagocytic activity of leukocytes, that determines the development of torpid forms and phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes mainly by the type of incomplete reaction. There are added the most recent data about the variability of the immune reactions, depending on the morphotype of CE. It is noted that the greatest «depression» of the immune response appears in hyperplastic variant of CE due to reduction of all fractions of cellular immunity. It is shown that the hyperreactivity of the immune system in mixed variant of CE is determined by the activity of the components of the leukocyte link. It is proved that the mosaicity of the immunological response in hypoplastic macrotype of CE is formed by a depression of humoral factors of protection.

Keywords: chronic endometritis, immunity, morphotypes of chronic endometritis, inflammatory diseases of the pelvic organs, miscarriage

Несмотря на общепризнанный факт этиологической роли микробного агента при остром эндометрите, вопрос о его значении в поддержании воспалительного процесса дискутабелен [14, 17, 22]. Обсуждение механизмов персистенции бактериально-вирусной инфекции отсылает к анализу иммунореактивности организма: длительное бессимптомное нахождение в слизистой свойственно низковирулентным микроорганизмам [3], активация локальных иммунопатологических процессов – агрессивным штаммам [1]. Полагают, что инфекты выступают источником постоянного антигенного раздражения, пусковым и поддерживающим воспалительную реакцию механизмом на фоне несостоятельности факторов местной противoinфекционной защиты [15, 29]. Парадоксальная общность антигенов персистирующих условно-патогенных представителей с тканевыми антигенами организма хозяина

обеспечивает при взаимодействии индукцию аутоиммунных реакций, вторичный иммунодефицит и иммуносупрессию [50]. Особую роль в поддержании иммунодефицитного состояния отводят хронической вирусной инфекции генитального тракта [29].

Выяснение факторов, позволяющих инфектам избегать уничтожающего влияния иммунной системы, показало, что выделяемые микоплазмами адгезины, экзо- и эндотоксины, гемолизины, ферменты, протеазная активность по отношению к секреторному Ig A U. urealyticum нарушают барьеры местной защиты, способствуя колонизации нижних и верхних отделов мочеполового тракта другими инфектами [33, 37, 44]. Значительные изменения микроценоза вагинального биотопа – снижение количества обладающих иммунопротекторным влиянием лактобацилл на фоне прироста факультативных и облигатных анаэ-

робов коррелирует с подавлением местной иммунореактивности у 30% женщин [35].

Распознавание инфекций сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов [47], повышением антигенспецифического иммунитета и локальной продукцией IgG и IgA [31].

Роль иммунной системы в генезе инфекционно-воспалительных процессов органов репродукции стала рассматриваться относительно недавно [12, 27], и нюансы иммунологической перестройки при ХЭ остаются малоизученными. Улучшению иммунодиагностики ХЭ способствовал анализ параллелей, указывающих на нарушение гомеостаза – либо патологической активации иммунных механизмов, либо иммунодефицита, обуславливающих формирование очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов и истощение функциональной активности фагоцитов [20].

В период обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза авторы наблюдали как недостаточность, так и повышение количества регуляторных субпопуляций лимфоцитов, нарушение кооперационных связей между ними, постепенное снижение фагоцитарной функции макрофагов в зависимости от тяжести и длительности заболевания [8]. Вследствие ряда дефектов отдельных звеньев иммунной системы, высокой вирулентности и избыточного количества инфекционных агентов разворачивается сценарий атипичного воспаления [9]. Полагают, что токсические факторы микробных ассоциаций инициируют не только деструктивные изменения, но и подавление фагоцитарной активности лейкоцитов, что определяет развитие торпидных форм и фагоцитоз полиморфно-ядерными лейкоцитами преимущественно по типу незавершенной реакции [24].

Основанием для изучения роли иммунологических нарушений в генезе ранних репродуктивных потерь на фоне ХЭ стало положение об ослаблении компенсаторно-защитных механизмов, торможении процессов тканевой регенерации, препятствии имплантации и нормальному развитию беременности на фоне иммунной недостаточности на местном и системном уровнях [8].

Согласно данным J. Ju et al. [40], в патогенезе ХЭ принимают участие и TLR-рецепторы 4-го типа (TLR4), которые являются сигнальными трансдукторами центрального компонента первичного врожденного иммунного ответа на патогенное проникновение. Было выявлено, что TLR4 имеются в большом количестве

в клетках эндометрия матки и могут быть ключевым звеном между ХЭ и иммунной системой [42]. Также, было обнаружено, что экспрессия MyD88, TRAF6 и TAK1 молекул способствует активации TLR4 в эндотелиальных клетках эндометрия в ответ на бактериальную инфекцию. В свою очередь TLR4, оказывает провоспалительный эффект через активацию NF-κB, тем самым облегчая его транскрипционную активность. Эти результаты позволяют предположить, что TLR4-зависимая NF-κB активация способствует воспалительной реакции при ХЭ [40].

Сообщения о взаимосвязи рецидивирующих потерь беременности с нарушением иммунорегуляторных механизмов (Th1/Th2) – сложной цепочки цитокинов, поддерживающей гомеостаз между эмбрионом и материнской иммунной системой, объясняют интерес к вариабельности цитокинового ряда в когортах с ранними репродуктивными потерями на фоне ХЭ [46]. Цитокины признаны медиаторами межклеточных взаимодействий и регуляторами иммунных реакций, инициирующими воспалительную реакцию и острофазовый ответ организма; доказано их участие в инвазии трофобласта и сосудистом ремоделировании [4]. Активация провоспалительной фракции цитокинов на ранних этапах эмбриогенеза свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети [36], что характерно при затяжных воспалительных и аутоиммунных процессах [39]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге, – прерывание беременности в I триместре. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность [21].

Появились исследования, акцентирующие внимание на протективной роли прогестерона на пролонгирование беременности путем опосредованного влияния на систему цитокинов, причем его положительное влияние связывают не с прогестеронодонорной ролью [6], а способностью иммунного «переключения» системы Th-1/Th-2 на продукцию регуляторных противовоспалительных цитокинов [2].

Активацию цитокинов «опасного» профиля связывают с выраженной воспалительной реакцией на фоне персистенции инфекционных агентов [2]. Информативность оценки уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α представлена при хронических воспалительных

заболеваниях органов малого таза, причем содержание IL-6 значительно коррелировало с количеством лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка [43]. Исходя из этих данных, С. Tortorella et al. [49] предложили комбинированную оценку ИЛ-6/ФНО- α , которая повышает диагностический потенциал выявления ХЭ.

Вместе с тем, сведения об изменении показателей системного иммунного ответа при ХЭ остаются противоречивыми и фрагментарными, кроме того, характеристика иммунных показателей в зависимости от инфицированности эндометрия и в отсутствие микробных агентов изобилует противоречивыми фактами [30].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных анализу иммунологических аспектов при ХЭ, состояние местного иммунитета эндометрия при инфекционном поражении слизистой оболочки матки продолжает оставаться дискуссионным [7, 23]. Присутствие иммунокомпетентных клеток в эндометрии и в децидуальной ткани оправдано необходимостью формирования иммунного барьера на пути бактериальных и других патогенных агентов [9]. Известно, что начальным этапом воспалительного процесса является медиаторная реакция, в результате которой происходит изменение микроциркуляции, хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, активация нейтрофилов и макрофагов [5]. В очаге воспаления активированные макрофаги являются источником синтеза цитокинов, активированных форм кислорода, перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов с повреждением клеточных мембран [26]. Локальные иммунные изменения при ХЭ связывают с резкой активацией клеточных и гуморальных реакций воспаления, реализующейся в увеличении патологической лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, в резком возрастании титра IgM, IgA, IgG [34]. Результат – нарушение плацентации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, прерывание беременности [25]. В особенности это важно в отношении аутоиммунизации посредством белка теплового шока хламидий (HSP60), которая имеет место при восходящей хламидийной инфекции даже после эрадикации самого возбудителя [45]. Однако, некоторые звенья иммунной системы, в частности, TLR4 в комплексе с кластером дифференцировки 14 и MD-2, связывают липополисахариды, в том числе и хламидийный [40, 41, 48].

При этом иммунологические изменения в эндометрии (патологическая лимфо-

цитарная инфильтрация ткани, изменение фенотипического состава клеток, соотношения цитокинов Th1 и Th2 типов) являются в ряде случаев самостоятельным фактором нарушения процессов имплантации, плацентации, инвазии и развития хориона с развитием бесплодия и невынашивания беременности [38].

Длительная антигенная стимуляция иммунной системы приводит к ее функциональной перегрузке, истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани [26]. Хроническое воздействие противовоспалительных цитокинов не ограничивается эндометрием, но поражает также и слизистую фаллопиевых труб, нарушая функцию их эпителия [32]. Замыкается патологический круг и процесс приобретает волнообразно-прогрессирующий характер [7].

Лейкоцитарная инфильтрация эндометрия сопровождается возрастанием титра провоспалительной фракции эндометриальных лимфоцитов, аутоантител к собственным тканям вследствие изменения антигенной структуры инфицированных клеток. Е.А. Михнина и соавт. [10] выделили из крови женщин с ХЭ и НБ аутоантитела к антигену клеток эндометрия, используя фракцию клеток стромы слизистой матки, однако слабая корреляция их содержания с уровнем антихламидийных антител класса G ($r = + 0,32$) и с сывороточным уровнем TNF- α ($r = + 0,66$) не отражала активности воспалительного процесса.

Наибольший интерес, по нашему мнению, заслуживают данные о вариабельности иммунных реакций в зависимости от морфотипа ХЭ [16, 28]. Наибольшая «угнетенность» иммунного ответа фигурирует при гиперпластическом варианте ХЭ за счет снижения всех фракций клеточного иммунитета [18]. Гиперреактивность иммунной системы при смешанном варианте ХЭ, особенно в присутствии микробных агентов, определяется активностью компонентов лейкоцитарного звена [11]. Мозаичность иммунологического ответа при гипопластическом макротипе ХЭ формируется угнетением факторов гуморальной защиты, натуральных киллеров и бактерицидной активности нейтрофилов наряду с проапоптической направленностью изменений [13, 19].

Список литературы

1. Базина М.И. Клинико-морфологическая характеристика иммунного ответа в эндометрии женщин с трубной формой первичного бесплодия / М.И. Базина, С.А. Игошина, А.К. Кириченко // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 48–52.
2. Гуменюк Е.Г. Акушерские и перинатальные исходы у женщин, получавших Дюфастон во время беременности /

- Е.Г. Гуменюк, Е.А. Власова, Т.Л. Кормакова // Гинекология. – 2008. – № 10(4). – С. 67.
3. Демидова Е.М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 11–13.
4. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть, как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45–48.
5. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 3–15.
6. Корхов В.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей / В.В. Корхов, Н.И. Тапильская. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 141 с.
7. Кузнецова А.В. Морфологическая характеристика хронического эндометрита / А.В. Кузнецова, В.С. Пауков, И.Н. Волощук // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 5. – С. 8–13.
8. Митков В.Г. Иммуномикробиологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 137 с.
9. Михайленко А.А. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония / А.А. Михайленко, О.С. Макаренко, О.А. Самошин // Иммунология. – 2005. – № 4. – С. 215–217.
10. Михнина Е.А. Иммунологические аспекты хронического воспаления эндометрия / Е.А. Михнина, Е.К. Комаров, П.П. Хохлов // Материалы V Российского форума «Мать и дитя»: тез. докл. – М., 2003. – С. 399–400.
11. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. – 2011. – № 4. – С. 44–50.
12. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис. ... доктора мед. наук. – М., 2012. – С. 267.
13. Петров Ю.А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 50–53.
14. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2011. – № 6. – С. 110–113.
15. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 563–565.
16. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1-1 – С. 85–88.
17. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522–525.
18. Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 71–75.
19. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2012. – 47 с.
20. Пинегин Б. В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 27–28.
21. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: коллективная моногр. / Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: МИА. – 2004. – 393 с.
22. Радзинский В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 178.
23. Радзинский В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 72–76.
24. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 25–28.
25. Скворцова М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М.Ю. Скворцова, Н.М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 40–42.
26. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
27. Хамадянов У.Р. Совершенствование прегравидарной подготовки женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов / У.Р. Хамадянов, В.И. Иваха, Э.М. Камалов // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 257–258.
28. Широкова Д.В. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия / Д.В. Широкова, Е.А. Калинина, М.Л. Полина, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 270.
29. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // Consilium medicum. – 2009. – № 6. – С. 36–38.
30. Aisemberg J. Inflammatory agents involved in septic miscarriage / J. Aisemberg, C. Vercelli, M. Wolfson et al. // Neuroimmunomodulation. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 150–152.
31. Chen K.S. Significant elevation of a Th2 cytokine, interleukin-10, in pelvic inflammatory disease / K.S. Chen, P.H. Wang, S.F. Yang et al. // Clin Chem Lab Med. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 1609–1616.
32. Choi Y.K. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review / Y.K. Choi, J. Kwak-Kim // Am J Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 60, № 2. – P. 91–110.
33. Dimitonova S.P., Danova S.T., Serkedjieva J.P. et al. Antimicrobial activity and protective properties of vaginal lactobacilli from healthy Bulgarian women / S.P. Dimitonova, S.T. Danova, J.P. Serkedjieva et al. // Anaerobe. – 2007. – Vol. 13, № 5-6. – P. 178–184.
34. Dosiou C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives / C. Dosiou, L.C. Giudice // Endocr Rev. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 44–62.
35. Forsum U. Bacterial vaginosis—a microbiological and immunological enigma / U. Forsum, E. Holst, P.G. Larsson // APMIS. – 2005. – Vol. 113, № 2. – P. 81–90.
36. Fukui A. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures / A. Fukui, J. Kwak-Kim, E. Ntrivalas // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89, № 1. – P. 157–165.
37. Garg K.B. Spectrum of Lactobacillus species present in healthy vagina of Indian women / K.B. Garg, I. Ganguli, R. Das // Indian J Med Res. – 2009. – Vol. 129, № 6. – P. 652–657.
38. Haggerty C.L. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women / C.L. Haggerty, S.L. Gottlieb, B.D. Taylor // J Infect Dis. – 2010. – Vol. 201, № 2. – P. 134–155.
39. Jasper M.J. Reduced expression of IL-6 and IL-1alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent

- miscarriage / M.J. Jasper, K.P. Tremellen, S.A. Robertson // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 73, № 1. – P. 74–84.
40. Ju J. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis / J. Ju, L. Li, J. Xie // *Exp Ther Med.* – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 1896–1900.
41. Krikun G., Trezza J., Shaw J. et al. Lipopolysaccharide appears to activate human endometrial endothelial cells through TLR-4-dependent and TLR-4-independent mechanisms // *Am J Reprod Immunol.* – 2012. – N. 68. – P. 233–237.
42. Krikun G. Expression of Toll-like receptors in the human decidua / G. Krikun, C.J. Lockwood, V.M. Abrahams // *Histol Histopathol.* – 2007. – № 22. – P. 847–854.
43. Lee S.A. Plasma interleukin-1beta, -6, -8 and tumor necrosis factor-alpha as highly informative markers of pelvic inflammatory disease / S.A. Lee, H.T. Tsai, H.C. Ou // *Clin Chem Lab Med.* – 2008. – Vol. 46, № 7. – P. 997–1003.
44. Martín R. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli / R. Martín, J.E. Suárez // *Appl Environ Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 400–405.
45. Rajalingam K. Mcl-1 is a key regulator of apoptosis resistance in Chlamydia trachomatis-infected cells / K. Rajalingam, M. Sharma, C. Lohmann // *PLoS One.* 2008. – Vol. 3, № 9. – P. 3102.
46. Saini V. Cytokines in recurrent pregnancy loss / V. Saini, S. Arora, A. Yadav // *Clin Chim Acta.* – 2011. – Vol. 412, № 9-10. – P. 702–708.
47. Sheldon I.M. Innate immunity in the human endometrium and ovary / I.M. Sheldon, J.J. Bromfield // *Am J Reprod Immunol.* – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 63–71.
48. Takeuchi O. Pattern recognition receptors and inflammation / O. Takeuchi, S. Akira // *Cell.* – 2010. – №. 140. – P. 805–820.
49. Tortorella C. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 242–247.
50. Wicherek L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity // *Front Biosci.* – 2008. – № 13. – P. 1018–1035.