

## ОБЗОРЫ

УДК 618.14-002.2

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ:  
ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА****Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

В данной статье представлены современные данные о состоянии иммунной системы у женщин с патологией, занимающей лидирующее место среди воспалительных заболеваний органов малого таза и гинекологических болезней – хроническим эндометритом. Частота встречаемости данной патологии варьирует от 0,2–66,3%. Наиболее часто у женщин в пределах 25–40 лет. Нередко исходом становится спаечный процесс, бесплодие, невынашивание беременности. Показано, что факторы патогенности микроорганизмов, а именно их токсины, способствуют, помимо деструктивных изменений, понижению фагоцитарной активности лейкоцитов, что является определяющим моментом в возникновении вялых форм и фагоцитоза полиморфно-ядерными лейкоцитами по типу незавершенной реакции. В статье изложены современные данные о неустойчивости реакций иммунитета в зависимости от морфологического вида хронического эндометрита. Выяснено, что при гиперпластическом типе имеет место наиболее сильная «угнетенность» иммунного ответа. Это связано со снижением всех фракций клеточного иммунитета. Установлено также, что при смешанном типе хронического эндометрита гиперреактивность системы иммунитета связана с активностью участников лейкоцитарного звена. Доказано, что мозаичность иммунологического ответа при гипопластическом варианте ХЭ образуется угнетением факторов гуморальной защиты.

**Ключевые слова:** эндометрий, хронический эндометрит, репродуктивные нарушения, иммунная система, невынашивание беременности, заболевания органов малого таза

**CHRONIC ENDOMETRITIS: CHANGES IN THE MAIN LINKS OF IMMUNITY****Ozdоеva I.M.-B., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

This article presents current data on the state of the immune system in women with pathology, which occupies a leading place among inflammatory diseases of the pelvic organs and gynecological diseases-chronic endometritis. The incidence of this pathology varies from 0.2-66.3%. Most often, in women between 25-40 years. Often the outcome is adhesive process, infertility, miscarriage. It is shown, that the pathogenicity factors of microorganisms, namely their toxins contribute to the reduction of phagocytic activity of leukocytes in addition to destructive changes, which is the defining moment in the occurrence of sluggish forms and phagocytosis of polymorphic nuclear leukocytes by the type of incomplete reaction. The article presents modern data on the instability of immune responses depending on the morphological type of chronic endometritis. It was found that the hyperplastic type has the most severe «oppression» of the immune response. This is due to the reduction of all fractions of cellular immunity. It was, also found, that in the mixed type of chronic endometritis, hyperreactivity of the immune system is associated with the activity of participants of the leukocyte link. It is proved, that the mosaic of the immunological response in the hypoplastic variant of HE mosaic of the immunological response is formed by inhibition of humoral protection factors.

**Keywords:** endometrium, chronic endometritis, reproductive disorders, immune system, miscarriage, pelvis diseases

Хронический эндометрит стоит на первом месте среди воспалительных заболеваний органов малого таза и всех гинекологических болезней [1]. Он является самым частым фактором гнойно-септической гинекологической патологии. Повышение случаев патологических изменений в эндометрии у женщин детородного возраста подчеркнуло много исследователей [2]. Частота встречаемости его колеблется от 0,4 до 67,2%. Чаще всего эта патология встречается в возрасте 25–40 лет. Часто исходом этого заболевания становится спаечный процесс, невынашивание беременности, бесплодие. Последнее у женщин с хроническим эндометритом выявляется

в 65%. В качестве одного из факторов невынашивания беременности хронический эндометрит в 75% всех случаев проявляется расстройствами гемодинамики в маточных сосудах и сосудистом бассейне малого таза. Более чем у 60% женщин, имеющих неудачи в плане экстракорпорального оплодотворения, в анамнезе присутствует хронический эндометрит. Основой патогенеза данного патологического состояния является инфекционный процесс, который обычно возникает восходящим путем из цервикального канала [2].

Цель исследования: анализ литературы, посвященный иммунным аспектам хронического эндометрита.

Любая патология эндометрия может привести к появлению разнообразных нарушений со стороны репродуктивной системы женщины, но чаще остальных патологий этому способствует хронический эндометрит. Подходящими и довольно благоприятными условиями для роста и развития микроорганизмов является поврежденный эндометрий (кровяные сгустки, некротические процессы в тканях, фибриновые нити). Перечисленные условия определяют адгезию и пенетрацию микроорганизмов в ткань матки. Но аналогично поведению любого органа, подвергшегося повреждению, происходит активация лимфоидной ткани, которая будет стараться ограничить и минимизировать воспалительный процесс. Есть две стороны этого процесса. Первая – условно-патогенные микроорганизмы со своими низкоиммуногенными качествами имеют способность уклоняться от контролирования системы иммунитета. Другая – высокая степень распространения облигатных микроорганизмов создает условия для осуществления их патогенности [1].

Существует большое количество факторов риска возникновения хронического эндометрита. В числе значительных выделяют осуществление разнообразных видов манипуляций в полости матки. Искусственное прерывание беременности [3], выскабливания стенок маточной полости, внутриматочная контрацепция [4–6], биопсия эндометрия, гистероскопия, гистеросальпингография, гидросонография, внутриматочная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение – в 90–96 % случаев могут поспособствовать возникновению хронического эндометрита [7].

Многие системы организма своей эффективной деятельностью участвуют в осуществлении нормального состояния и функционирования репродуктивной системы. Но решающее значение в этом принадлежит иммунной системе. Стимуляция роста и дифференцировки тканей плода происходит под влиянием гуморальных факторов иммунитета, когда цитокины начинают вырабатываться и вовлекаются в плаценту под влиянием Т-лимфоцитов и изоантител. Это происходит в случае неосложненной беременности, когда процессы имплантации, сама беременность и развитие плода в нормальном состоянии [8; 9].

В совокупности все неблагоприятные факторы способствуют превращению иммунной системы в предмет поражения. Ослабление и нарушение функций фагоцитарной системы и специфического иммунного ответа, в большей степени образования антител, объясняет неполную или полную не-

достаточность, при которой функциональная активность исключена [10].

Возникновению целого ряда сложных последовательных реакций способствует воспалительный процесс в совокупности с местными симптомами, приводящими к вовлечению важнейших защитных – регуляторных систем организма. Ведущим патогенетическим звеном хронического эндометрита считают неуравновешенность иммунной и гормональной систем с представителями микробиоценоза – патогенами [7].

Тем временем восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям – вирусной и бактериальной этиологии, увеличивает изменения иммунного статуса, в частности состояние иммуносупрессии. Все это способствует процессам активации инфекции, воспаление переходит в хроническую форму, и в конечном результате появляются аутоиммунные нарушения.

Изучению проблем хронического эндометрита посвящено довольно большое число исследований, но, невзирая на это, неконкретными и неточными остаются результаты всех этих исследований [11].

Роль микробного фактора в этиологии острого эндометрита является общепризнанным фактом. Но тем не менее спорным считается его значение в продолжении процессов воспаления. Низковирулентные штаммы микроорганизмов характеризуются длительным пребыванием в слизистой оболочке с отсутствием симптомов, агрессивным же микроорганизмам характерна активация местных иммунопатологических процессов. Считают, что пусковым фактором, поддерживающим воспалительные процессы, а также причиной непрерывного антигенного раздражения являются инфекции. Существенная роль в поддержании иммунодефицитных состояний принадлежит хронической инфекции вирусного генеза урогенитального тракта [12].

К разрушению барьеров местной защиты и колонизации отделов мочеполового тракта приводят: экзо- и эндогенные токсические факторы, адгезины, гемолизины, энзимы. Взаимосвязь подавления местной иммунной реактивности с изменениями микроциноза влажной биотопы, в частности: снижение количества лактобацилл, которые обладают иммунопротекторным влиянием, и увеличение факультативных и облигатных анаэробов – наблюдается у 45 % женщин. Для того чтобы распознать инфекцию, требуется активация провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов, локальный синтез иммуноглобулинов G и A, повышается антигенспецифический иммунитет [13].

Прошло не так много времени с тех пор, как значению системы иммунитета в возникновении воспалительных механизмов органов репродукции стали придавать большое значение. Недостаточно изученными остаются и некоторые моменты изменений, происходящих со стороны иммунитета. Исследование изменений, свидетельствующих о расстройстве гомеостаза, в частности о патологической активации механизмов иммунитета, состояния иммунодефицита организма, дали возможность улучшить иммунодиагностику хронического эндометрита.

Обострение хронических воспалительных заболеваний сопровождается изменением числа лейкоцитов: может быть как увеличение, так и снижение, уменьшается фагоцитарная активность макрофагов. Это зависит также от длительности и степени тяжести протекания хронического эндометрита. К появлению симптомов атипичного воспаления приводят последовательный ряд изменений на разных уровнях иммунной системы, повышенная вирулентность и огромное количество инфектов [14].

Есть сведения о том, что факторы вирулентности микроорганизмов не только разрушают лейкоцитарные клетки, но также способствуют и снижению их функциональной деятельности, чем можно объяснить появление неактивных гранулоцитов и фагоцитоз ими по незавершенному механизму [15].

Ключевым моментом для более глубокого изучения роли расстройств и изменений иммунитета в этиологии нарушения репродуктивной системы и репродуктивных потерь при хроническом эндометрите стала мысль о снижении реакций компенсации и защиты, расстройства механизма восстановления тканей и нормального течения гестационного периода в связи с недостаточностью иммунитета. В патогенезе хронического эндометрита участвуют также TLR-рецепторы 4 типа. Они представляют собой сигнальные трансдукторы первичного ответа системы иммунитета, реагирующего на вторжение патогенов. Установлено, что эти рецепторы содержатся в увеличенном количестве в клетках маточного эндометрия и тем самым могут являться важнейшим компонентом между хроническим эндометритом и иммунной системой. Также было выяснено, что активации данных рецепторов как ответная реакция на вторжение патогенных факторов может способствовать экспрессия молекул MyD88, TRAF6, TAK1. TLR4-рецепторы оказывают провоспалительное действие путем активации NF- $\kappa$ B, и таким образом смягчают его транскрипционную активность. Это дает

подумать о том, что TLR4-зависимая NF- $\kappa$ B активация благоприятствует изменениям воспалительного характера на фоне хронического эндометрита [16; 17].

Связь репродуктивных потерь и нарушений механизмов иммунорегуляции (цитокины) – делает понятным интерес к неустойчивости большинства цитокинов в группах с потерями беременности на начальном этапе при хроническом эндометрите. Являясь клеточными медиаторами и обеспечивая взаимодействие между клетками, цитокины участвуют в регуляции иммунных реакций, в ремоделировании сосудов и инвазии трофобласта. В избыточном количестве они приводят к активации деятельности протромбиназы, способствуют тромбозам, инфарктам и отслойке трофобласта, а в дальнейшем и прерыванию беременности на начальном этапе. Но если этого не происходит формируется первичная недостаточность плаценты [18].

На данный момент есть исследования, которые делают акцент на значение прогестерона на сохранение беременности опосредованным действием на цитокины. При этом положительный его эффект связан с иммунологическим свойством системы T-хелперов 1/2 переключаться на синтез противовоспалительных цитокинов. Тому, что цитокины из группы «опасного профиля» начинают активироваться, благоприятствует мощная воспалительная реакция с длительной персистенцией инфекционных агентов. Необходимость и информативность выяснения числа ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 доказана при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. При этом количество интерлейкина-6 согласовано в довольно большой степени с численностью лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка. Была предложена оценка интерлейкина-6 в сочетании с ФНО-альфа, учитывая тот момент, что число ИЛ-6 согласовано с численностью СРБ, нейтрофилов и лейкоцитов. Такой способ оценки повышает диагностический потенциал выявления хронического эндометрита [19].

Изучению, исследованию вопросов изменения со стороны иммунной системы при хроническом эндометрите посвящено огромное количество работ. Но, вопреки этому, даже на сегодняшний день дискутабельным является вопрос о характеристике локального иммунитета эндометрия при поражении слизистой оболочки матки факторами инфекционного типа [20].

Факт наличия в эндометрии, а также децидуальной ткани иммунокомпетентных клеток оправдан потребностью созда-

ния иммунной защиты от бактериальных и прочих патогенных факторов. Как уже известно, первая стадия процесса воспаления – медиаторная реакция. Вследствие этой реакции изменяется микроциркуляция, лейкоциты начинают движение в пораженную область, а нейтрофилы, в свою очередь, активизируют свою деятельность. Активируясь так же, как и нейтрофилы, макрофаги в поврежденной области начинают активно продуцировать цитокины и перекись водорода. Тем самым они запускают процесс перекисного окисления липидов и приводят к повреждению клеточных мембран [21; 22].

Местные изменения иммунитета при хроническом эндометрите имеют связь с внезапной активацией реакций гуморального и клеточного иммунитета. Эта активация осуществляется повышением патологической инфильтрации лейкоцитов в эндометрии, числа Т-лимфоцитов, макрофагов, НК-клеток, внезапным увеличением уровня иммуноглобулинов М, А, G. Все это может привести к прерыванию беременности из-за нарушения процессов плацентации, инвазии и формирования хориона [23].

Совокупность всех иммунологических изменений, происходящих в эндометрии, а это и проникновение лимфоцитов в ткани, и неравномерное соотношение различных групп цитокинов – клеточных медиаторов белковой природы, может как самостоятельный фактор привести к нарушениям таких важных процессов, как внедрение, плацентация, инвазия, формирование хориона, и, став этиологическим фактором, привести к бесплодию и невынашиванию беременности. Продолжительное стимулирование системы иммунитета способствует ее функциональной перегруженности, ослаблению и появлению аутоиммунных реакций, которые приводят к еще большему повреждению ткани [24].

Длительное влияние противовоспалительных цитокинов не заканчивается повреждением эндометрия, но также приводит к повреждению слизистой оболочки маточных труб и способствует нарушению их эпителиальной функции. Процесс принимает постоянно нарастающий, усиливающийся и волнообразный характер. Проникновение лейкоцитов в эндометрий сочетается с увеличением уровня провоспалительной группы лимфоцитов, аутоантител к собственным тканям из-за изменения антигенной клеточной структуры, которые инфицированы. Михнина с соавторами обнаружили в крови женщин с данным заболеванием антитела к антигену клеток эндометрия, используя фракцию клеток стромы

слизистой оболочки матки, но небольшая взаимосвязь их концентрации с количеством антихламидийных антител группы G и количеством фактора некроза опухоли альфа в сыворотке не выражала активности воспалительных реакций [25].

В зависимости от морфологического типа хронического эндометрита существуют сведения об изменчивости реакций иммунитета. Самая большая «угнетенность» иммунного ответа наблюдается при гиперпластическом типе хронического эндометрита из-за понижения всех фракций клеточного иммунитета. В этом числе и снижение гFAS-CD95+ лимфоцитов, лейкопенического профиля – снижение образования лимфоцитов и моноцитов, бактерицидной активности лейкоцитов. Положительные результаты молекулярной диагностики (тест ПЦР) определяют микробную персистенцию, которая усугубляет иммунодефицитное состояние. При других вариантах хронического эндометрита ситуация иммунологически контрастна. Гиперреактивность иммунной системы при смешанном типе хронического эндометрита определяется активностью участников лейкоцитарного звена: фагоцитарной активности моноцитов, гуморальных факторов (иммуноглобулин М), кластерной линии CD3+, CD4+, CD16+, спонтанного НСТ-теста. Мозаичность иммунологического ответа при гипопластическом варианте хронического эндометрита образуется понижением функциональной активности факторов гуморальной защиты (иммуноглобулины М и А), натуральных киллеров и микробицидной функции нейтрофилов одновременно с проапоптической направленностью изменений. Отражение характера иммунологического ответа определяет возможность дифференцированного выбора реабилитационных мероприятий в группах с прерыванием беременности на раннем сроке [26].

Вопреки своей большой распространенности хронический эндометрит остается неизвестной и не до конца изученной проблемой современной гинекологии. Довольно высокая частота встречаемости хронического эндометрита позволяет опровергнуть причастность этого заболевания к группе банальных. Улучшение методов диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза выступает важнейшим действием в решении такой проблемы, как повышение качества репродуктивного здоровья женщин. Учитывая это, взаимосвязь хронического эндометрита с невынашиванием беременности делает очень актуальной проблему воспалительных процессов в матке [27].

Неблагоприятный прогноз протекания хронического эндометрита делает понятной трудность диагностических и лечебных мероприятий, что связано с недостаточными способностями микробиологических методов диагностики, отсутствием бактериального фактора или персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в органах, которые повреждены, малой коррекцией иммунорезистентности вне установленных расстройств, а также отсутствием данных о гистероскопических и патоморфологических формах и благовременных шагов, способных предупредить это заболевание [28].

### Заключение

Таким образом, подводя итоги, можем сказать, что хронический эндометрит у женщин с репродуктивными расстройствами ассоциирован с вторичными иммунодефицитными состояниями с супрессорной активностью Т-лимфоцитов, понижением микробицидной активности крови, значительным подавлением гуморального звена иммунной системы. Репродуктивные расстройства сопровождаются понижением противоинфекционной защиты организма женщины.

### Список литературы

1. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. 2013. № 2. С. 18–29.
2. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: Современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.
3. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // Валеология. 2016. № 2. С. 31–34.
4. Petrov I.A., Kovaleva E.A. Proliferative mucosal changes of the cirpus and cervix uteri in women using intrauterine contraceptives // Вопросы онкологии. 1986. Т. 32. С. 49.
5. Петров Ю.А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на эндометрий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25101> (дата обращения: 09.03.2020).
6. Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. 1985. № 12. С. 53.
7. Базина М.И., Сыромятникова С.А., Егорова А.Т., Кирichenko A.K. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции // Сибирское медицинское обозрение. 2013. Т. 2. С. 62–71.
8. Цаллагова Л.В., Кабулова И.В., Золоева И.А. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 4 (146). С. 131–137.
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. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282.
11. Данусевич И.Н., Батунова Е.В., Неронова Н.А. Нарушения микробиоценоза влагалища у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивной патологией // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 96–99.
12. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 1 (6). С. 31–39.
13. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 3 (85). С. 72–76.
14. Котиков А.Р., Хоржевский В.А. Хронический эндометрит и нарушение репродукции // Сибирское медицинское обозрение. 2005. № 1 (4). С. 23–27.
15. Пестрикова Т.В., Ткаченко В.А. Роль хронического эндометрита в развитии синдрома задержки плода // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 3 (5). С. 45–49.
16. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 224–229.
17. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Коссович Ю.М., Кадырова А.Э., Бабурин Д.В. Хронический цервицит и хронический эндометрит: Общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии // Медицинский совет. 2014. № 2 (4). С. 88.
18. Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – влияние на репродуктивную функцию // Здоровье женщины. 2012. № 8 (74). С. 22.
19. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е. Хронический эндометрит: Клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия // Уральский медицинский журнал. 2014. № 4 (118). С. 47–52.
20. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3 (6). С. 21–27.
21. Манухин И.Б., Семенова Н.А., Митрофанова Ю.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 45–49.
22. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 9.
23. Айрапетов Д.Ю., Побединская О.С., Ордянец И.М. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности // Мать и дитя в Кузбассе. 2012. № 1 (4). С. 77–81.
24. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 2. С. 56–63.
25. Фадеева Н.И., Скоропадская О.А., Левченко И.М. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом и ее эффективность // Мать и дитя в Кузбассе. 2017. № 1 (68). С. 24–28.
26. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста // Антибиотики и химиотерапия. 2016. № 2. С. 45–52.
27. Лызикова Ю.А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия // Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 2. С. 122–127.
28. Плясунова М.П., Хлыбова С.В., Рева Н.Л. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: ультразвуковая и доплерометрическая оценка // Медицинский альманах. 2013. № 6 (30). С. 76–81.