

МРНТИ 76.29.48
DOI 10.37800/RM2020-1-33

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И СИНДРОМОМ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Н.М. Мамедалиева^{1,4}, А.М. Курманова^{1,2}, Г.Ж. Анартаева³

1. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии,
2. Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби,
3. Казахский медицинский университет непрерывного образования
4. Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты обследования 21 пациентки, страдающей невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия в сравнении с 20 пациентками, не имеющими репродуктивных потерь и наличием нормальной толщины эндометрия. Исследовалась внутриклеточная продукция гамма-интерферона цитотоксическими лимфоцитами эндометрия методом проточной цитофлуориметрии. На основании проведенного исследования установлено, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия внутриклеточная продукция гамма интерферона цитотоксическими CD8⁺ лимфоцитами была резко угнетена почти в 36 раз, CD56⁺лимфоцитами – в 13 раз, CD16⁺лимфоцитами – в 4,5 раза.

Ключевые слова: синдром тонкого эндометрия, невынашивание беременности, эндометрий, цитотоксические лимфоциты эндометрия, интерферон.

Проблема невынашивания беременности считается одной наиболее актуальных и важных проблем акушерства. Среди многочисленных причин невынашивания беременности сегодня особое внимание привлекает концепция эндометриопатий и нарушения имплантации, связанных с тонким эндометрием [1].

Толщина, морфологическая структура и рецептивность эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике [2]. Предимплантационный эндометрий отличается наличием развитой капиллярной сети, микроциркуляции, оксигенации тканей, пролиферативной активности клеток эпителия и стромы, активным метаболизмом и готовностью нейрорецепторного аппарата эндометрия. Период оптимальной рецептивности эндометрия начинается на 6 день после овуляции и продолжается 4-5 суток, что соответствует 20-24 дням менструального цикла и этот период называют «окном имплантации».

Наиболее частой патологией эндометрия, при которой возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки, является хронический эндометрит. При этом все чаще при данной патологии встречается синдром тонкого эндометрия.

Критерием тонкого эндометрия принято считать толщину эндометрия менее 7 мм и отсутствие трехслойной

структуры в период «окна имплантации». Патологические особенности тонкого эндометрия состоят в недостаточном росте железистого эпителия, обеднении сосудов и нарушении экспрессии ряда регуляторных цитокинов, ростовых факторов, натуральных киллеров, лимфоцитов, что в свою очередь, снижает имплантационную способность эмбрионов [3].

Кроме того, недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках эндометрия, в результате чего отмечается снижение и полная потеря его рецептивности к моменту имплантации, не формируется «окно имплантации», не происходит имплантация плодного яйца, что ведет к бесплодию, а если имплантация происходит, то она неэффективна и развивается невынашивание беременности [4].

В последние годы эндометриальная дисфункция связана с патологическими изменениями экспрессии многочисленных факторов. Среди новых молекулярных методов исследования активно изучается роль цитокинов и факторов роста, экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона как маркеров рецептивности эндометрия [5,6].

Следует отметить, что сегодня в фокусе научного интереса находятся внутриклеточные цитокины и факторы роста, отвечающие за рецептивность эндометрия. Внутриклеточная продукция провоспалительных цитокинов эндометриальными лимфоцитами, в частности интерферона гамма, рассматривается как биологически активные факторы, улучшающие процесс децидуализации. При

этом внутриклеточная продукция противовоспалительных цитокинов улучшает рецептивность эндометрия. Интегральная оценка про- и противовоспалительных цитокинов служит маркером функционального состояния эндометрия и прогностическим критерием эффективности терапии [7].

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось исследование интерферонового статуса эндометрия у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование была включена 21 пациентка, страдающая невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия. Группу сравнения составили 20 пациенток без репродуктивных потерь и наличием нормальной толщины эндометрия на 20-24 дни цикла. На каждую женщину составлялась индивидуальная карта наблюдения, включающая результаты обследования с изучением жалоб, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, данных общего и гинекологического статуса, общепринятые лабораторные, а также специальные методы исследования по показаниям: УЗИ органов малого таза, гистероскопия, определение уровня гормонов в крови, ИФА на инфекции, определение волчаночного коагулянта и анти-ХГЧ в крови, консультация генетика и кариотипирование.

Критерием тонкого эндометрия явилась толщина эндометрия менее 7 мм на 20-24 день м.ц. при трансвагинальной эхографии.

Материалом для иммунологического исследования служили биоптаты маточного эндометрия, полученные при пайпель-биопсии с помощью катетера Гольдштейна. Выделение иммунокомпетентных клеток из ткани эндометрия проводили бесферментативным способом. Фрагменты эндометрия помещали в контейнер «Medicon» (Becton Dickenson/США), добавляли фосфатный буфер и измельчали в гомогенизаторе «Medimachine» (Becton Dickenson/США) в течение нескольких минут. Полученную клеточную суспензию центрифугировали 30 мин в градиенте плотности фиколл-верографин ($d=1,078$). Определяли содержание цитотоксических лимфоцитов CD3+, CD8+, CD16+, CD56+ и внутриклеточное общее

содержание гамма интерферона, а также продукцию этого цитокина определенными лимфоцитами на проточном цитометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе средний возраст пациенток составил $31,3 \pm 3,0$ года, в группе сравнения – $32,8 \pm 3,6$ года, существенных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено. При анализе репродуктивной функции было отмечено, что все пациентки основной группы имели в анамнезе два и более эпизодов неудачи имплантации. Невынашивание беременности проявлялись в виде самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей. В анамнезе почти у всех пациенток основной группы отмечено наличие хронического эндометрита, который ранее был верифицирован данными УЗИ, гистероскопических, бактериологических и морфологических исследований. При кариотипировании нормальный кариотип выявлен у всех обследованных пациенток. Исследование гемостазиограммы выявило явления тромбофилии в 42,9% случаях.

В группе сравнения 80% пациенток имели повторные беременности, а 60% - повторные роды. В трех случаях поводом обращения к врачу явилось наличие ИППП. При обследовании у всех обратившихся группы сравнения толщина эндометрия на 19-22 д.ц. была более 8 мм.

Данные, характеризующие особенности субпопуляционного состава цитотоксических лимфоцитов эндометрия пациенток основной группы представлены в таблице 1.

Было установлено, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия наблюдалось снижение рецептивности эндометрия, что выразилось в значительном (в 18 раз) снижении уровня CD8+ цитотоксических/супрессорных лимфоцитов ($P < 0,001$), а также снижение в 3 раза уровня CD56+ клеток. Уровень натуральных киллеров с фенотипом CD16+ имел тенденцию к снижению.

Следует отметить, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия наблюдалось резкое снижение внутриклеточной продукции интерферона лимфоцитами эндометрия - в 11 раз.

Таблица 1 - Цитотоксические лимфоциты эндометрия пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия.

Показатель, %	Группа сравнения, n = 20	Основная группа, n = 21
total CD8+	8,5±1,7	0,6±0,4*
total CD16+	2,3±0,6	1,8±0,7
total CD56+	3,7±1,0	1,3±0,3*
total INF+	4,5±1,0	0,4±0,3*
INF+CD8+	1,45±0,49	0,04±0,07*
INF+CD16+	0,95±0,28	0,21±0,19*
INF+CD56+	2,18±0,49	0,16±0,13*

* различие достоверно между основной и группой сравнения при $p < 0,05$.

Далее нами изучена внутриклеточная продукция интерферона на определенных цитотоксических лимфоцитах.

У пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия внутриклеточная продукция интерферона цитотоксическими CD8+ лимфоцитами была резко угнетена – почти в 36 раз и CD56+лимфоцитами – в 13 раз. Продукция интерферона CD16+лимфоцитами также была снижена в 4,5 раза.

Таким образом, выявленные изменения в уровне иммунокомпетентных клеток указывают на то, что в патогенезе невынашивания беременности при синдроме тонкого эндометрия лежит выраженное снижение уровня CD8+ цитотоксических/супрессорных лимфоцитов и CD56+лимфоцитов, а также резкое снижение внутриклеточной продукции интерферона лимфоцитами эндометрия. Как известно, процесс имплантации можно представить как воспалительную реакцию, которая способствует прикреплению и инвазии эмбриона в эндометрий, обеспечивая необходимое взаимодействие с материнской сосудистой системой. Дефицит сигнальных молекул и синтеза ими белков, который имеет место при синдроме тонкого эндометрия, сопровождается срывом перимплантационных механизмов, в том числе регулирующего действия половых стероидных гормонов [8].

Решающая роль при воздействии на эндометрий отводится не собственно стероидным гормонам, циркулирующим в периферическом кровотоке, а определяется их взаимодействием с функционально полноценными рецепторами ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам. Благодаря наличию рецепторов – «молекул узнавания», клетка-мишень способна с высокой точностью отличить самую малую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости [9].

Перспективы в прегравидарной подготовке при синдроме тонкого эндометрия лежат в селективном воздействии на эндометрий с нарушенной рецептивностью. Учитывая, что ведущая роль в генезе невынашивания беременности отводится инфекционному фактору и по данным В.М. Сидельниковой (8) хронический эндометрит гистологически верифицируется в 73% случаев, а в 87% отмечается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, а также принимая во внимание решение Всемирного Конгресса акушер-гинекологов (FIGO, Куала-Лумпур, 2007 г), что все без исключения случаи неразвивающейся беременности следует ассоциировать с наличием хронического эндометрита – важный этап в стратегии лечения заключается в элиминации микробно-инфекционного агента и включает ра-

циональную антибактериальную и иммуномоделирующую терапию.

Кроме того, при исследовании патоморфогенеза привычного невынашивания Маринкиным И.О. и соавт. [9] продемонстрировано нарушение процессов клеточной и внутриклеточной регенерации эпителиоцитов эндометрия, что приводит к недостаточной экспрессии рецепторов как к прогестерону, так и эстрогенам и лежит в основе снижения рецептивности эндометрия с «закрытым окном имплантации». В стратегии лечения – индукция внутриклеточной регенерации: двухфазная гормонотерапия (малые дозы эстрогенов и прогестерон). Для интенсификации регенераторных реакций в клетках эндометрия большое значение придается как гормональным, так и механическим воздействиям с восстановлением рецептивности эндометрия.

Таким образом подготовку эндометрия к беременности следует проводить поэтапно. Предварительный этап включает в себя антибиотикотерапию хронического эндометрита с применением иммуномодуляторов, а также других средств, включая и методы физиотерапии, потенциально способных восстановить рецептивность эндометрия. Нарушение рецептивности эндометрия, в основе которой, недостаточность экспрессии рецепторов, как прогестерону, так и эстрогенам, легло в основу выработки стратегии терапии с индукцией внутриклеточной регенерации: двухфазной гормонотерапии (малые дозы эстрогенов и прогестерон), которая имеет целью индуцировать регенераторную активность эпителиоцитов эндометрия с последующей дифференцировкой под воздействием прогестерона. При этом предпочтение отдается интравагинальным путям введения микронизированного прогестерона с доказанной более высокой биодоступностью и эффективностью. Кроме того, научные исследования фармакокинетики прогестерона показали, что при вагинальном пути введения концентрация прогестерона в эндометрии достоверно выше, чем при в/м введении [10].

С этих позиций препаратом выбора при гормонотерапии гестагенами является **Лютеина** – это гестаген последнего поколения, который полностью биоидентичен эндогенному прогестерону: по формуле, по механизму действия в организме и по эффекту. При использовании вагинальных таблеток Лютеины, благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов влагалища создается «эффект первого прохождения через матку», который обеспечивает высокие концентрации в эндометрии и высокую клиническую эффективность Лютеины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015;24 Suppl 1:38–55.
2. Mamedaliyeva N. M., Lokshin V. N., Kurmanova A.M. Comprehensive assessment of immunity and approaches to differentiated immunocorrection in recurrent miscarriage. *Gynecol.Endocrinol.* 2015;31(51):55-57.
3. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. *Gynecol.Endocrinol.* 2016;32(sup2):45-46
4. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-

- analysis. Hum Reprod Update 2014, May-Jun;20(3):429-38.
5. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, Chronis GB, Stabamas S, Tsilivakos V., (2003). 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., Sep;80, 2, 691-7
 6. De Maria A, Bozzano F, Cantoni C, Moretta L., (2011). Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56 (dim) CD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation. Proc Natl Acad Sci USA. 108, 728–732.
 7. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. - №2. – С.63-74.
 8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - 2015, 400 с.
 9. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности // Status Praesens, 2013г: 6:23, 74-80
 10. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов // Медицинские аспекты здоровья женщин, 2016, 5(102), с 55-60.

REFERENCES

1. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med Princ Pract. 2015;24 Suppl 1:38–55.
2. Mamedaliyeva N. M., Lokshin V. N., Kurmanova A.M. Comprehensive assessment of immunity and approaches to differentiated immunocorrection in recurrent miscarriage. Gynecol.Endocrinol. 2015;31(51):55-57.
3. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. Gynecol.Endocrinol. 2016;32(sup2):45-46
4. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2014, May-Jun;20(3):429-38.
5. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, Chronis GB, Stabamas S, Tsilivakos V., (2003). 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., Sep;80, 2, 691-7
6. De Maria A, Bozzano F, Cantoni C, Moretta L., (2011). Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56 (dim) CD16 NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation. Proc Natl Acad Sci USA. 108, 728–732.
7. Kryilova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Retseptivnost endometriya: molekulyarnyye mehanizmyi regulyatsii implantatsii // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. – 2013. - #2. – S.63-74.
8. Sidelnikova V.M. Privyichnaya poterya beremennosti. - 2015, 400 s.
9. Marinkin I.O., Kuleshov V.M, Aydagulova S.V. Novaya interpretatsiya snizheniya retseptivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivaniy beremennosti // Status Praesens, 2013g: 6:23, 74-80
10. Opryishko V.I., Nosivets D.S Innovatsii i trendyi v klinicheskoy farmakologii vaginalnyih form gestagenov // Meditsinskie aspektyi zdorovyia zhenschin, 2016, 5(102), s 55-60.

ТҮЙІНДЕМЕ

ТҮСІК ТАСТАҒАН ЖӘНЕ «ЖҰҚА ЭНДОМЕТРИЙ» СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЭНДОМЕТРИЙ ИНТЕРФЕРОН МӘРТЕБЕСІ

Н.М. Мамедалиева^{1,4}, А.М. Курманова^{1,2}, Анартаева Г.Ж.³, Г. Мошколова¹

¹Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы,

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,

³Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті

⁴С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті

Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивті шығынсыз және эндометрий қалыпты қалыңдығы болу 20 пациентпен салыстырғанда, түсік тастаған және жіңішке эндометрий синдромы бар 21 пациентті тексеру нәтижелері келтірілген. Эндометрий цитотоксикалық лимфоциттермен гамма интерферонның жасушаішілік өндірісі ағындық цитофлюорометриямен зерттелді. Зерттеу негізінде жүктіліктің үзілуі және “жұқа эндометрий” синдромы бар науқастарда цитотоксикалық



CD8+ лимфоциттер арқылы гамма интерферон жасушаішілік өндірісі 36 есеге, CD56+ лимфоциттермен - 13 есе, CD16+ лимфоциттермен - 4,5 есе басылғандығы анықталды.

Түйін сөздер: “жұқа эндометрий” синдромы, түсік тастау, эндометрий цитотоксикалық лимфоциттер, гамма интерферон

SUMMARY

INTERFERON STATUS OF ENDOMETRY IN PATIENTS WITH MISCARRIAGE AND “THIN ENDOMETRY” SYNDROME

N.M. Mamedalieva^{1,4}, A.M. Kurmanova^{1,2}, Anartaeva G.Zh.³, G. Moshkalova¹

¹Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,

²Al-Farabi Kazakh National University,

³Kazakh Medical University of Continuing Education

⁴S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

Kazakhstan, Almaty

The article presents the results of examination of 21 patients with miscarriage and “thin endometry” syndrome compared with 20 patients without reproductive losses and the presence of normal endometrial thickness. Interferon gamma intracellular production by cytotoxic endometrial lymphocytes was investigated by flow cytofluorometry. Based on the study, it was found that in patients with miscarriage and “thin endometry” syndrome, the interferon gamma intracellular production by cytotoxic CD8+ lymphocytes was sharply suppressed by almost 36 times, by CD56+ lymphocytes - by 13 times, by CD16+ lymphocytes - by 4.5 times.

Key words: “thin endometry” syndrome, miscarriage, endometrium, cytotoxic endometrial lymphocytes, interferon