

И.Н. Данусевич, Л.С. Козлова, Л.В. Сутурина, В.П. Ильин, И.С. Бекетова

## СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА И ПРИ ЕГО ОТСУТСТВИИ

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск)*

*Данное исследование посвящено изучению особенностей иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. Репродуктивные нарушения сопровождаются снижением противоинфекционной защиты организма, обусловленной вторичным иммунодефицитным состоянием, с характерной супрессорной активностью Т-лимфоцитов и изменениями в фагоцитарном звене иммунитета.*

**Ключевые слова:** репродуктивные нарушения, хронический эндометрит, иммунитет

## STATUS OF MAIN COMPONENTS OF IMMUNITY IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND IN ITS ABSENCE

I.N. Danusevich, L.S. Kozlova, L.V. Suturina, V.P. Ijlin, I.S. Beketova

*Research Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk*

*This study investigates the characteristics of immune response in women with reproductive disorders with chronic endometritis and in its absence. Reproductive disorders are accompanied by decrease of anti-infective protection of the organism with is associated with secondary immunodeficiency state with the suppressive activity of T-lymphocytes and changes of phagocytes chain of immune system.*

**Key words:** reproductive disorders, chronic endometritis, immune system

Состояние репродуктивной функции обеспечивается эффективной деятельностью многих систем организма, в частности иммунной. При неосложненных процессах имплантации, беременности и развитии плода, как правило, протекают преимущественно гуморальные реакции иммунной системы, когда под влиянием изоантител, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, привлекаются в плаценту и выделяются цитокины, стимулирующие рост и дифференцировку тканей плода [9, 13]. В развитии нарушений репродуктивной функции большую роль играет патология эндометрия, особенно хронический эндометрит (ХЭ) [4, 8, 11]. У 59,9 % женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе отмечено наличие хронического эндометрита [1, 6]. Среди женщин с ХЭ в 60,4 % случаев диагностируется бесплодие [12]. При привычном невынашивании беременности у более 70 % женщин встречается ХЭ [3]. При хроническом воспалении в эндометрии происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне, что приводит к нарушению процессов имплантации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, к прерыванию беременности в случае ее наступления на фоне хронического эндометрита [8, 9]. Имеются немногочисленные данные о состоянии иммунитета при хронических заболеваниях органов малого таза.

В связи с этим, **целью исследования** явилось изучение состояния иммунитета (основных звеньев иммунитета) у пациенток с репродуктивными нарушениями при наличии и отсутствии хронического эндометрита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 19 пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита (ХЭ), 17 пациенток с репродуктивными нарушениями и гистологически подтвержденным диагнозом хронического эндометрита. Группу контроля составили 20 женщин с сохранной фертильностью. Критериями включения пациенток в исследование явились жалобы на бесплодие (первичное или вторичное), невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО и потери эмбриона, гистологическое подтверждение наличия хронического эндометрита. Из исследования были исключены пациентки с хроническими соматическими и аллергическими заболеваниями, пациентки с эндокринными факторами репродуктивных нарушений, с системными заболеваниями, в том числе с врожденной тромбофилией, антифосфолипидным синдромом, острыми воспалительными заболеваниями гениталий, а также получавшие иммуномодуляторы менее 6 месяцев тому назад. Все пациентки с хронической урогенитальной инфекцией на момент исследования находились в стадии ремиссии.

Исследование иммунного статуса с учетом всех показателей клеточного и гуморального иммунитета проводилось в лаборатории клинической иммунологии и иммунопрофилактики НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Показатели иммунитета определяли в периферической крови, подсчет иммунных клеток проводили на проточном цитофлюориметре (BD FACS KCALABUR). В исследовании использовали

методы математической статистики, реализованные в ППП STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc, США). Статистическую обработку данных, имеющих распределение близкое к нормальному, проводили параметрическими критериями: Т-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Различия средних величин считали значимыми при отсутствии различий по дисперсиям. Достоверность различий данных анамнеза оценивали по величине относительного риска (ОР) по формуле:

$$OP = A \times D / B \times C,$$

где А – число лиц из группы с хроническим эндометритом и имеющие изучаемый признак, С – не имеющие данный признак; В – число лиц из группы контроля, имеющих изучаемый признак; D – не имеющие изучаемый признак. Для оценки различий в группах для изучаемых признаков использовали критерий  $\chi^2$  для четырехпольной таблицы и одной степенью свободы.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток исследуемых групп средний возраст достоверно не отличался и составил  $30 \pm 4,2$  года. Все они были сопоставимы по массе тела, соматическому и гинекологическому статусу. Невынашивание беременности в анамнезе имели 59 % пациенток, а 41 % женщин жаловались на бесплодие: первичное было отмечено у 13 %, вторичное у 28 %.

При проведении обработки собранного анамнестического материала выявлено, что пациентки с хроническим эндометритом значительно чаще имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (ОР = 2,9,  $p(\chi^2) < 0,001$ ), почек (ОР = 2,7,  $p(\chi^2) < 0,001$ ), ЛОР-органов (ОР = 2,  $p(\chi^2) < 0,001$ ), перенесли аппендэктомия (ОР = 6,  $p(\chi^2) < 0,001$ ). Нами отмечено, что лишь 4 % женщин основной группы использовали внутриматочную контрацепцию, а медицинские неосложненные аборт имели 21 % женщин (ОР = 1,5,  $p(\chi^2) < 0,05$ ).

Из перенесенных инфекций, передающихся половым путем, хламидиоз встречался у 23 % случаев, трихомоноз – у 14 %. На момент обследования выявлены антитела класса G к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у 32 %, антитела класса G к вирусу простого герпеса (ВПГ) встречались у 32 % пациенток, ассоциация ВПГ с ЦМВ – инфекцией имела место у 46 % женщин с высокими титрами антител класса G с низкой avidностью. Вирус простого герпеса (ВПГ) встречался у 20 % группы контроля (ОР = 1,5,  $p(\chi^2) < 0,05$ ). Анализ микробного фактора показал, что 56,8 % женщин основной группы имели ассоциацию вирусов с условно-патогенной микрофлорой, из них: *Staph. epid.*, *Citobacter spp.*, *E. coli* – 14,3 %; уреоплазма – 42,8 %; у 14,3 % пациенток выделен *Staph. epid.*; *Candida alb.* – у 28,6 % женщин.

Известно, что Т-супрессоры регулируют развитие адекватного иммунного ответа, как на собственные, так и на чужие антигены, обеспечивая иммунологическую толерантность [5, 7]. У пациенток с репродуктивными нарушениями независимо от наличия или отсутствия хронического эндометрита, а также в сравнении с контролем, выявлено повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов с супрессорной активностью. Кроме этого, отмечены изменения в фагоцитарно-макрофагальном звене иммунитета, отражающиеся в снижении показателей фагоцитоза, одного из основных звеньев в процессе воспаления, который обеспечивает гибель микроорганизмов. Гуморальное звено представлено снижением всех классов иммуноглобулинов, более выраженных у пациенток с хроническим эндометритом. Хочется отметить, что в нашем исследовании показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза имели статистически значимые различия с аналогичными показателями у здоровых, но их уровни находились в рамках референтных значений, что указывает на новый устойчивый уровень взаимоотношений в организме.

Таблица 1

Показатели основных звеньев иммунитета пациенток с репродуктивными нарушениями (при наличии и отсутствии хронического эндометрита) и группы контроля

Показатели иммунитета	Пациентки с ХЭ (1) (n = 17) M ± m	Пациентки без ХЭ (2) (n = 19) M ± m	Группа контроля (3) (n = 20) M ± m	p (t-критерий)
Т-лимфоциты (кп/мл)	1738 ± 374	1733 ± 244	1390 ± 289	< 0,05 (1, 3) (2, 3)
Т-супрессоры (кп/мл)	596 ± 154	642 ± 132	471 ± 142	< 0,05 (1, 3) (2, 3)
Т-хелперы (кп/мл)	944 ± 291	1007 ± 187	907 ± 229	
ФАГ (%)	53 ± 10	54 ± 8,6	63 ± 7	< 0,001 (1, 3) (2, 3)
НСТ спонтанный (%)	5,53 ± 3,4	4,4 ± 3,4	8 ± 5,5	< 0,05 (2, 3)
НСТ индуцированный (%)	26,65 ± 7,7	23,8 ± 10,4	33,8 ± 12	< 0,05 (1, 3) (2, 3)
IgA (мг/мл)	0,95 ± 0,47	2,64 ± 1,1	2,47 ± 1,12	≤ 0,001 (1, 3), (1, 2), (2, 3)
IgM (мг/мл)	1,2 ± 0,6	2,41 ± 0,8	2,89 ± 0,86	≤ 0,001 (1, 3), (1, 2), (2, 3)
IgG (мг/мл)	9,36 ± 2,6	14,1 ± 3,1	13,5 ± 3,48	≤ 0,001 (1, 3), (1, 2), (2, 3)

У пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что подтверждается снижением показателя индуцированного НСТ теста и резким снижением уровня всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG ( $p \leq 0,001$ )) в сравнении с таковыми показателями у здоровых женщин. Полученные результаты информативны при вторичных иммунодефицитных состояниях, а их снижение при воспалительных заболеваниях свидетельствует о тяжести заболевания, высокой вероятности хронизации процесса и возможно рецидивирования [10]. Специфические антитела играют значительную роль в нейтрализации вирусов на этапе проникновения его через входные ворота в кровь до фиксации его на клетках-мишенях (IgG, IgM), или при первичном попадании его на эпителий слизистых (IgA). Антитела обеспечивают защиту от реинфекции. Отмечается угнетение гуморального звена иммунитета по трем классам иммуноглобулинов (IgA, M, G) у женщин с репродуктивными нарушениями при наличии хронического эндометрита в сравнении с группой здоровых женщин и женщин без хронического эндометрита. Можно предположить, что не срабатывает защитная функция секреторного IgA, что приводит к персистенции возбудителя в эндометрии [2, 11]. Методом многофакторного дискриминантного анализа показателей иммунограмм выявлены значимые изменения клеточного (Т-лимфоциты), гуморального (иммуноглобулины А, М, G) и фагоцитарно-макрофагального (фагоцитоз) звеньев иммунитета с информативностью 97 % у женщин с наличием хронического эндометрита.

У пациенток с репродуктивными нарушениями, но при отсутствии хронического эндометрита отмечено снижение показателя спонтанно НСТ теста ( $p \leq 0,05$ ), так и показателя индуцированного НСТ теста ( $p \leq 0,05$ ) с достоверным уменьшением иммунорегуляторного индекса ( $p \leq 0,001$ ) при адекватном ответе гуморального звена иммунитета. Достоверные изменения фагоцитарно-макрофагального (фагоцитоз) и клеточного (Т-супрессоры) звеньев определены методом многофакторного дискриминантного анализа у женщин при отсутствии хронического воспаления в эндометрии с информативностью 90 %.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, репродуктивные нарушения сопровождаются снижением противoinфекцион-

ной защиты организма, обусловленной вторичным иммунодефицитным состоянием, с характерной супрессорной активностью Т-лимфоцитов и снижением иммунного ответа в фагоцитарном звене иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкой В.И., Порядин Г.В. и др. Патологическая физиология. — М.: Триада-Х, 2000. — 574 с.
2. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинко-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2002. — 21 с.
3. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 25—28.
4. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 18 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. — М., 2008. — С. 376.
6. Ремезов А.П. Системная энзимотерапия в комплексном лечении хронической хламидийной инфекции и простого герпеса с преимущественно генитальными поражениями // Венеролог. — 2005. — № 12. — С. 52—55.
7. Ройт А. Основы иммунологии: пер. с англ. — М., 1991. — 86 с.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 304 с.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. — М.: РАМН, 2003. — 400 с.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук. для врачей. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 352 с.: ил.
11. Шуршалина А.В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции // Рос. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 25—27.
12. Joyce S. Natural T cell Cranking up the immune system by prompt cytokine secretion // PNAS. — 2000. — Vol. 97, N 13. — P. 6933—6935.
13. Rusbworb F.H., Backos M., Rai R. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarries with thyroid // Hum Reprod. — 2000. — Vol. 15, N 7. — P. 1637—1639.

### Сведения об авторах

**Данусевич Ирина Николаевна** — научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, кандидат медицинских наук (664003, г. Иркутск ул. Тимирязева, 16; тел.: 8(3952)20-73-67, факс: 8(3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

**Козлова Любовь Сергеевна** — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, кандидат медицинских наук

**Сутурин Лариса Викторовна** — заведующая отделом охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Ильин Владимир Петрович** — ведущий научный сотрудник лаборатории гормональных исследований ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доктор биологических наук, профессор

**Бекетова Инга Степановна** — врач-лаборант лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН