

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 χ^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 абортс 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. Хотелось 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. Rusbwortb 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