

# ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Л.Ф. Зайнетдинова**  
ЧелГМА, г. Челябинск

**Изучены иммунологические показатели крови и перитонеальной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с генитальными инфекциями.**

*Ключевые слова:* трубно-перитонеальное бесплодие, генитальная инфекция, иммунологические показатели.

**Введение.** Бесплодие – важная медико-социальная проблема современного общества, влияющая на демографическую ситуацию в целом, на здоровье и качество жизни женщин в частности, снижающая их социальную и психологическую адаптацию. Частота бесплодных браков среди женщин России достигает 17–20 % и не имеет тенденции к снижению [3]. Этот показатель, по данным ВОЗ, считается критическим. Среди всех форм женского бесплодия трубно-перитонеальное составляет 35–75 %. У большинства женщин причиной окклюзии маточных труб является воспалительный процесс, инициируемый генитальной инфекцией. Общеизвестна роль иммунной системы в патогенезе развития генитальной инфекции. Большинство авторов отмечают развитие у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием иммунодефицитного состояния. Особенности иммунологического реагирования организма на определенный вид возбудителя при трубно-перитонеальном бесплодии изучены в незначительной степени. Важность исследований в этой области определяется выявлением дефектного звена иммунного реагирования для последующей его медикаментозной коррекции, а также влиянием иммунных механизмов на гормональную регуляцию [2].

**Цель исследования:** изучение иммунологических показателей крови и перитонеальной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с генитальными инфекциями.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 310 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием воспалительного генеза. Для проведения анализа были выделены 3 группы женщин: 1 группа – пациентки с моно-герпетической инфекцией (110 случаев), 2-я группа – с вирусно-бактериальной инфекцией (64 случая), 3-я группа – с моно-

бактериальной инфекцией (132 случая). Средний возраст пациенток  $28,9 \pm 0,2$  лет. В группу сравнения вошли 35 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст  $23,9 \pm 0,82$  лет).

Патология эндометрия диагностирована у 83,57 % пациенток. Из них хронический эндометрит – у 56,8 %. Хронический сальпингоофорит по данным лечебно-диагностической лапароскопии и гистологического исследования был у всех (100 %) женщин.

Возбудители инфекций, передающиеся половым путем, выделены в цервикальном канале в 76,4 % случаев. Доминирующим патогеном были хламидии (50 %) и их миксты с другими возбудителями. ВПГ1,2 выделен у 16,2 % пациенток, ЦМВ – у 15,5 %, микоплазмы – у 15 %, уреоплазмы – у 45 %. Внутриклеточная микрофлора, передающаяся половым путем, присутствовала в эндометрии пациенток в 47 % случаев. В эндометрии также доминировали хламидии (50 %). ВПГ1,2 выявлен у 13 % женщин, ЦМВ – у 4,6 %. В яичниках внутриклеточные патогены обнаружены у 36 % женщин. Из них ВПГ1,2 выделен у 53 % пациенток, ЦМВ – у 30 %, хламидии – у 13 %, уреоплазмы – у 9,6 %, микоплазмы – у 6,8 %. В перитонеальной жидкости положительные результаты получены у 28 % пациенток. ВПГ1,2 выявлен у 20 %, ЦМВ – у 40 %, хламидии – у 40 %.

Для диагностики бесплодия были использованы диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия, лечебно-диагностическая лапароскопия с биопсией яичников и забором перитонеальной жидкости.

Иммунологическое обследование включало: определение популяционного состава лимфоцитов иммунофлюоресцентным методом, определение методом ИФА уровней IL-4, IL-17, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , а/т к IFN $\alpha$ , субклассов G1-G4, определение Ig A, M, G

(С.А. Mancini et al., 1965), ЦИК (В. Гашкова и др., 1978), CH50, C1-C5. Оценка апоптоза лимфоцитов: число CD95, число лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза, активность каспазы 3,8, уровень sFas (ИФА). Определение фагоцитарной активности нейтрофилов: НСТ-спонтанная и индуцированная активность, лизосомальная активность, NO (реакция Гриса в модификации Э.Н. Коробейниковой, 2002).

Исследование перитонеальной жидкости включало: определение адгезии мононуклеаров, спонтанного и индуцированного НСТ теста, морфологическую оценку апоптоза лимфоцитов, уровень IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , а/т к IFN- $\alpha$ , sFas, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, NOx.

Статистические методы проводились с применением пакета прикладных программ STATISTICA for Windows серия 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США).

### Результаты исследования и их обсуждение

Характер иммунного ответа организма на генитальную бактериальную инфекцию у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием отражают данные рис. 1.

У больных с бактериальными инфекциями наблюдалось повышение активности иммунных механизмов, обеспечивающих элиминацию внеклеточно расположенных патогенов. У женщин был повышен уровень подклассов Ig G1, G2, G4, выявлена тенденция роста IL-17, который образуется Th-17 и стимулирует продукцию хемокинов эпи-

телиальными клетками, рекрутируя нейтрофилы в развитие воспаления и элиминацию внеклеточных патогенов [4]. Повышена функция фагоцитарного звена (фагоцитарного индекса, НСТ-спонтанной активности, уровня IFN- $\alpha$ , NO<sub>2</sub>), снижен лишь НСТ-индуцированный тест.

Что касается клеточного звена иммунитета крови, то его активность была снижена. Это проявлялось снижением процента CD3, HLA-DR-клеток.

Несмотря на рост ранних предшественников лимфоцитов (CD34), увеличения числа CD25, CD95, роста эффекторных CD4, CD8 клеток не происходит, отсутствует активация апоптоза. При выявленной готовности лимфоцитов к апоптозу не происходит роста числа клеток с реализованной программой апоптоза, о чем свидетельствует значительное снижение активности каспазы-8 лимфоцитов в сравнении со здоровыми женщинами.

Только в перитонеальной жидкости пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и персистирующими в половой системе бактериальными патогенами выявлены достоверно более высокие показатели IFN- $\gamma$ , чем в сыворотке крови, что отражает локальное усиление продукции вирулентного цитокина IFN- $\gamma$  Th-1.

Иммунологические показатели у пациенток с моновирусной генитальной инфекцией герпетической природы (ВПГ 1,2 и ЦМВ) представлены на рис. 2.

Клеточный ответ:	Гуморальный ответ:	Ответ фагоцитарного звена:	Сопоставление иммунных показателей перитонеальной жидкости и крови:
CD3 % ↓ HLA-DR % ↓ CD34 % ↑ CD25 ↑ CD20 % ↑ CD95 ↑ CD95 % ↑ IL-17↑ (p < 0,1) Caspasa 8 ↓	Ig G1, G2, G4 ↑ ЦИК ↓ CH50, активность C1, C2, C4, C5 ↓	НСТ инд. ↓ НСТ спонт. ↑ Фаг. индекс ↑ Фаг. число ↑ IFN $\alpha$ ↑ NO2 ↑	IFN $\gamma$ ↑

Рис. 1. Характер иммунного ответа при бактериальной генитальной инфекции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

Клеточный ответ:	Гуморальный ответ:	Ответ фагоцитарного звена:	Сопоставление иммунных показателей перитонеальной жидкости и крови:
CD11b ↓ CD34 % ↑ CD4 % ↑ CD8 ↑ CD25 ↑ CD25 % ↑ CD95 % ↑ IL-4 ↑	Ig G1, G2, G4 ↑ ЦИК ↓ C1 ↓	Фаг. активность нейтрофилов ↓ НСТ инд. ↓ НСТ спонт. ↑ IFN $\alpha$ ↑	IFN $\gamma$ ↑ NO2 ↑ NOx ↑ sFas ↑ Кол-во специфич. IgM к ВПГ 1,2 ↑

Рис. 2. Характер иммунного ответа на генитальную герпетическую инфекцию у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

Характер иммунного ответа на вирусную инфекцию герпетической группы проявлялся у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в сопоставлении с контрольной группой здоровых женщин повышением процента ранних предшественников иммунных клеток (CD34), ростом абсолютного числа CD8 и CD4 лимфоцитов, относительного и абсолютного числа лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации (CD25), а также процента клеток с маркерами негативной активации (CD95), т. е. выявлена достоверная активация механизмов клеточного иммунитета, направленная на уничтожение зараженных клеток. Наблюдалось снижение процентного содержания клеток, экспрессирующих рецепторы адгезии – CD11b.

Вместе с тем, количество клеток с морфологическими признаками апоптоза при трубно-пери-

ный индекс были снижены и только НСТ-спонтанная активность повышена. Уровень IFN- $\alpha$ , определяющего противовирусную защиту организма, в крови пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием вирусной этиологии был достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых женщин.

При исследовании иммунологических показателей перитонеальной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и вирусной (ВПГ1,2, ЦМВ) инфекцией было обнаружено повышение в сравнении с показателями сыворотки крови уровня IFN- $\gamma$ , конечных стабильных метаболитов оксида азота и sFas.

Характер изменения системных и локальных иммунных механизмов при трубно-перитонеальном бесплодии, ассоциированным с генитальной микст-инфекцией, представлен на рис. 3.

Клеточный ответ:	Гуморальный ответ:	Ответ фагоцитарного звена:	Сопоставление иммунных показателей перитонеальной жидкости и крови:
CD11b ↓ CD8 ↑	Ig G1, G2, G4 ↑	НСТ инд. ↓	IFN $\gamma$ ↑
CD34 % ↑ CD25 ↑	СН50 ↓	Фаг. индекс ↑	sFas ↑
CD25 % ↑	С1, С4 ↓	НСТ спонт. ↑	
CD95 % ↑		IFN $\alpha$ ↑	
активность каспазы 3 ↑, 8 ↑		NOx ↑	

Рис. 3. Характер иммунного ответа у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией

тонеальном бесплодии, ассоциированном с генитальной вирусной инфекцией, существенно не менялось, что может быть связано с повышением уровня растворимого рецептора (sFas), способного блокировать мембранный FasL лимфоцитов. Полученные результаты соответствуют литературным данным о способности вирусов блокировать апоптоз, создавая условия для вирусной персистенции [1]. Таким образом, характер клеточного иммунного ответа при моновирусной инфекции отличался от ответа на персистирующую бактериальную инфекцию более выраженным ростом эффекторных популяций лимфоцитов (CD4, CD8) и клеток с активационными маркерами, отсутствием изменений процесса апоптоза лимфоцитов. Анализ содержания цитокинов в крови у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием герпесвирусной этиологии показал рост IL-4, отражающий активность Th2. Уровень иммуноглобулинов А, М, G при ВПГ1,2 и/или ЦМВ инфекции существенно не менялся, но субклассы IgG1, G2, G4 были повышены.

Кроме этого, при герпетической инфекции наблюдалось достоверное снижение ЦИК и активности компонента С1 комплемента.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарный индекс и НСТ-индуцирован-

Генитальная бактериально-вирусная инфекция чаще всего была выделена при трубно-перитонеальном бесплодии в цервикальном канале (24,3 %) и перитонеальной жидкости (20 %), реже в яичниках (11 %) и эндометрии (3 %). Иммунный ответ на микст-инфекцию характеризовался в сопоставлении с группой контроля достоверным повышением абсолютного числа CD8 клеток, процентного содержания CD34 клеток, процентного и абсолютного количества клеток, экспрессирующих маркеры ранней активации лимфоцитов (CD25), снижением процента лимфоцитов с рецепторами адгезии (CD11b), свидетельствующее о перераспределении клеток, экспрессирующих рецепторы адгезии, что, скорее всего, приводит к оседанию этих клеток в местах инфекционного воспаления. В группе пациенток с вирусно-бактериальными патогенами достоверно увеличен процент CD95 клеток, выявлены максимальные уровни активности каспаз 3 и 8 в лимфоцитах, достоверно превышающие показатели контрольной группы.

Уровень основных иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК существенно не отличались от контрольной группы, хотя количество отдельных субклассов (G1, G2, G4) было повышено. Отмечено снижение общей активности комплемента и компонентов С1, С4.

Со стороны макрофагальных клеток и нейтрофильных фагоцитов отмечено повышение уровня в крови IFN- $\alpha$ , фагоцитарного индекса нейтрофилов, НСТ-спонтанной активности клеток и снижение НСТ-индуцированного индекса. Последний факт свидетельствует об истощении микробоцидного резерва фагоцитов, что на уровне макрофагов компенсируется гиперпродукцией оксида азота.

Таким образом, у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с генитальной инфекцией, наряду с различиями выявлены и сходные патогенетические механизмы в иммунном реагировании организма. Наличие в репродуктивных органах у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием бактериальных или вирусных патогенов приводит к повышению в крови количества лимфоцитов с маркерами ранней позитивной и негативной активации (CD25, CD95), ранних предшественников лимфоцитов (CD34 %), снижению ЦИК и активности белков системы комплемента. В крови повышается уровень IFN- $\alpha$ ,

растет НСТ спонтанная активность нейтрофилов и снижается НСТ индуцированная активность. В перитонеальной жидкости пациенток увеличивается экспрессия IFN- $\gamma$ .

### Литература

1. Апоптоз: начало будущего / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.А. Абаджиди, М.И. Заславская // Журн. микробиологии. – 1997. – № 2. – С. 88–94.
2. Манухин, И.Б. ИППП (хламидийно-вирусные цервициты), диагностика и лечение / И.Б. Манухин, Т.П. Захарова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 2. – С. 74–78.
3. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 520 с.
4. *Critical role of the interleukin-17/interleukin-17 receptor axis in regulating host susceptibility to respiratory infection with Chlamydia species* / X. Zhou, Q. Chen, J. Moore et al. // *Infect Immun.* – 2009. – Vol. 77, №11. – P. 5059–5070.

*Поступила в редакцию 11 апреля 2010 г.*