УДК: 618.12-002.2:618.177:612.017

ОЦЕНКА ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ САЛЬПИНГООФОРИТЕ У ЖЕНЩИН С

БЕСПЛОДИЕМ

Ю. С. Паращук, А. А. Коновал, г. Харьков

**РЕЗЮМЕ**

На основании проведенного исследования выявлены количественные и качественные изменения иммунного статуса: дефицит преимущественно Т-звена иммунитета**,** угнетение супрессорных механизмов. Выявленная активация провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-lβ, IL-6) сопровождается угнетением уровня противовоспалительного цитокина IL-4 и TGF-β. Установлены более высокиеуровни цитокинемии **у** пациенток с бесплодием на фоне хронического сальпингоофорита (ХСО) в анамнезе до 10 лет. Выявлено, что при ХСО развивается вторичныйцитокин-зависимый иммунодефицит.

**Ключевые слова:** иммунная система, цитокины, хронический сальпингоофорит, бесплодие.

Ведущую роль в элиминации возбудителей хронического сальпингоофорита (ХСО) играет Т-клеточное звено иммунитета, а основными молекулами, координирующими действие иммунных клеток, выступают цитокины, которые определяют эффективность иммунного ответа и течение воспалительного процесса в организме. В здоровом организме существует баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется при их локальной работе в очаге воспаления, но их системная продукция не означает высокой эффективности противоинфекционного иммунитета. При этом, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органных дисфункций.

**Целью** исследования явилось изучение иммунного и цитокинового статуса у женщин с бесплодием, обусловленным ХСО.

Материалы и методы исследования

В работе исследован иммунный и цитокиновый статусы у 60 пациенток в возрасте от 25 до 39 лет с бесплодием при ХСО. Группы пациенток Распределены таким образом: 1 группа - ХСО в анамнезе до 10 лет (n=20), 2 группа - ХСО в анамнезе более 10 лет (n =20), 3 группа - контрольная (n =20)

Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в периферической крови проводилось путем постановки реакции иммунофлюоресценции (РИФ) с использованием моноклональных антител (МКАТ). Фагоцитарная активность нейтрофилов исследовалась по способности поглощать частицы полистирольного латекса.

Результаты и их обсуждение

В результате изучения состояния иммунитета было выявлено, что в обеих группах исследования характерно снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. При этом, лимфопения во 2 группе была не только абсолютной, но и относительной. Анализ лимфоцитов показал, что лимфопения сопровождалась выраженным снижением содержания отдельных субпопуляций этих клеток. Так, у всех пациенток было снижено количество всех изученных субпопуляций Т-лимфоцитов с маркерами дифференциации CD3+, CD4+, CD8+. Соотношение CD4+/CD8+ также было ниже, чем в группе контроля (табл. 1). Выявлено, что у пациенток 1 и 2 групп отмечалось снижение CD3+: 45,3±3,2 и 51,2±3,15% соответственно, CD4+: 22,6±3,2 и 25,4±3,26% и CD8 + - лимфоцитов: 15,8±3,28 и 16,49±3,12% соответственно по сравнению с группой контроля.

Наряду с угнетением Т-системы отмечалось снижение и количества В-лимфоцитов CD19+, CD22+. Анализируя субпопуляционный состав лимфоцитов также отмечено снижение количества натуральных киллеров CD57+.

Таблица 1

Состояние клеточного иммунитета при бесплодии на фоне ХСО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контрольная группа | 1 группа  (ХСО<10 лет) | 2 группа  (ХСО>10 лет) |
| лейкоциты, х109 /л | 8,9±0,53 | 5,7±0,51\* | 6,4±0,52\*\* |
| лимфоциты, х109 /л | 3,44±0,13 | 1,27±0,12\* | 1,86±0,12\* |
| CD3+ | 71,55±3,72 | 45,3=3,21 \* | 51,2±3,15\* |
| CD4+ | 54,78±3,23 | 22,6±3,23\* | 25,4±3,26\* |
| CD8+ | 28,83±4,37 | 15,8±3,28# | 16,49±3,12# |
| D4+/CD8+ | 1,90±0,11 | 1,43±0,13\*\* | 1,54±0,12# |
| CD19+ | 12,11±3,83 | 11,12±3,26 | 11,86±3,15 |
| CD22+ | 13,5±l,81 | 12,4±1,57 | 12,9±l,51 |
| CD57 | 14,5±1,75 | 12,63±1,54 | 13,69±1,35 |

***Примеч*ание: \*p<0,001; \*\*p<0,01; #p<0,05 по сравнению с контрольной группой.**

При определении цитокинового статуса установлено, что в 1-й группе имеется повышение концентраций IL-1β, IL-6 и TNF-α (р<0,001) по сравнению с контрольной группой, а уровень противовоспалительного интерлейкина IL-4 снижен (р<0,05). Средние уровни провоспалительных цитокинов пациенток 1-й группы достоверно превышали нормальные показатели, а противовоспалительных - были значительно снижены по сравнению с контрольной группой, т.е. наблюдался дисбаланс цитокинового статуса.

Активность IL-6, TNF-α и IL-1β в сыворотке крови значительно отличалась от аналогичных показателей контрольной группы. Наиболее высокий уровень IL-6 был обнаружен у пациенток 1 группы (табл. 2).

Увеличение количества цитокинов вызвало и повышение секреции воспалительных медиаторов, что обусловлено воспалительным процессом. Цитокиновый профиль у пациенток 1 группы существенно не отличался от выявленных нарушений у пациенток 2 группы. Анализ цитокинового профиля в значительной степени отражает острофазовый характер воспальтельного процесса при ХСО.

Средние уровни провоспалительных цитокинов пациенток 1-й группы достоверно превышали нормальные показатели, а противовоспалительных – были значительно снижены по сравнению с контрольной группой, т.е. наблюдался дисбаланс цитокинового статуса.

Недостаточная активность фагоцитоза оказалась характерной для всех обследованных пациенток и сочеталась со снижением его интенсивности.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у пациенток с бесплодием на фоне ХСО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель, пг/мл | Контрольная группа (n=20) | Бесплодие на фоне XСО | |
| 1 группа | 2 группа |
| TNF-α | 42,57±2,5 | 91,5±15,6\* | 57,23±2,4\* |
| IL-lβ | 27,67±1,3 | 48,2±2,9\* | 37,63±1,4\* |
| IL-6 | 39,96±2,1 | 99,7±1,9\* | 43,21±1,9 |
| IL-4 | 43,11±3,4 | 36,16±4,2# | 38,9±1,5 |
| TGF-β, (нг/мл) | 18,2 ±0,9 | 3,22 ±0,6\* | 16,3±1,2# |

**Примечание**: \*р<0,001; #р<0,05 по сравнению с контрольной группой.

При ХСО выявлено достоверное увеличение титра ЦИК в двух группах и группе контроля (таб. 3). Эти показатели указывают на неполноценность фагоцитирующих клеток на фоне длительной персистенции ан организме.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у пациенток с XСО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
| ФИ% | 45,36+1,33\* | 46,68+1,18 | 66,14+1,01 |
| ФЧ, од. | 1,21+0,23\* | 4,44+0,26 | 6,84+0,11 |
| ЦИК, од | 19,2+0,68\* | 14,85+0,93# | И+0,51 „ |
| Ig G г/л | 13,49+0,57 | 10,21+0,12# | 5,2+0,12\* |
| Ig А г/л | 1,12+0,04\* | 1,85+0,10# | 2,31+0,04 |
| IgM г/л | 2,85+0,02\* | 1,64+0,05# | 0,89+0,13 |
| СН 50 | 23+1,96\* | 31+1,91## | 72+1,63 |

**Примечание:** \*р<0,001 по сравнению с группой контроля; #р<0,001; ##р<0,05 сравнению с 1 группой.

Анализ уровней иммуноглобулинов позволил установить, что показатель сывороточного IgA существенно не отличался, а IgG был достоверно повышен. Установлен дефицит показателя активности системы комплемента (СН50). Следовательно, угнетение фагоцитарного звена и дисбаланс иммуноглобулинов в сыворотке влияют на характер выявленных нарушений системы комплемента, но решающее значение оказывает активация антителообразования, в частности, иммуноглобулины класса G.

Факторы агрессии патогенов активируют цитокиновый каскад и приводят к вторичному иммунному дисбалансу. Длительная продукция провоспалительных цитокинов приводит к истощению клеточного звена иммунитета, угнетению процессов неспецифической защиты организма.

**Выводы.** У женщин с бесплодием, обусловленным ХСО происходит нарушение иммунного статуса с понижением абсолютных значений субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) и повышением количества циркулирующих иммунных комплексов с дисбалансом цитокинового статуса: активация провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL - 1β, IL-6) сопровождается угнетением уровня противовоспалительного цитокина IL-4 и TGF-β.

Литература

1. Авдиюк Г.А. Особенности воспалительных и иммунных процессов при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях придатков матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Авдиюк. — Новосибирск, 2005. - 22 с.
2. Божедомов В.А. Иммунологические причины бездетного брака /В.А. Божедомов, И.И. Гузов, О.В. Теодорович //Проблемы репродукции. - 2004. - №6.-С. 57-62.
3. Газазян М.Г. Нарушения иммунного и цитокинового статусов и их фармакологическая коррекция у больных хроническим сальпингоофоритом /Газазян М.Г., Петров С.В., Конопля А.А. //Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». - 2005. -№4. - С. 18-24.
4. Голованова С.Ю. CD Т-клетки в периферической крови пациенток с нарушенной репродуктивной функцией /Т.А. Велижанская, С.Ю. Голованова, Н.В. Крайнова//Медицинская иммунология. - 2005. - №23. - С. 182 - 183.
5. Киселева Т.В. Особенности состояния неспецифического иммунитета при различных клинических формах воспаления матки и придатков: дис. ... докт. мед. наук / Т. В. Киселева. - Новосибирск, 2004. - 228 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико - биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.н. - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
7. Осипов С.Г. Выявление циркулирующих в крови иммунных комплексов при хронических рецидивирующих сальпингоофоритах / С.Г. Осипов, З.М. Дубоссарская //Акушерство и гинекология. - 1984. - №9. - С. 70- 71.
8. Паращук Ю.С. Бесплодие в семье (причины, методы, диагностика и лечение): метод, указ. для студентов и врачей-интернов/ Паращук Ю.С., Калиновская О.И. - Харьков: ХНМУ, 2012. - 44 с.
9. Lombardo F. Antisperm immunity in assisted reptoduction / F. Lombardo, L. Gandini, A.Lenzi [et al.] // J. Reprod.Immun. – 2004. – Vol. 62. – P. 101-109.
10. Winter E. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment / E. Winter, J. Wang, M. Norman // Hum.reprod. – 2002. – Vol. 17, №12. – Р.3220 – 3223.