

УДК 618.145-036.12.017.11

DOI: 10.14427/jipai.2016.1.27

## Показатели врожденного иммунитета у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе

И.И. Долгушин, И.В. Курносенко, К.С. Спиридонова, В.Ф. Долгушина, К.В. Никушкина  
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ»,  
г. Челябинск, Россия

## Innate immunity of pregnant women with a history of chronic endometritis

I.I. Dolgushin, I.V. Kurnosenko, K.S. Spiridonova, V.F. Dolgushina, K.V. Nikushkina  
South Ural State Medical University, Russia

### Аннотация

Проведено проспективное обследование 130 беременных женщин. В I группу вошли 100 пациенток с хроническим эндометритом в анамнезе, во II группу - 30 женщин без отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза с физиологически протекающей беременностью. Всем женщинам во втором триместре беременности проводилось исследование показателей врожденного иммунитета и уровня цитокинов сыворотки крови и цервикальной слизи. Ретроспективно, с учетом перинатальных исходов, беременные I группы были разделены на 2 подгруппы. Подгруппу IA составили 75 пациенток с благоприятными исходами беременности (роды в срок, удовлетворительное состояние новорожденных, своевременная выписка из роддома), подгруппу IB - 25 женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (преждевременные роды, антенатальная гибель плода, ВУИ новорожденных).

В результате проведенного исследования установлено, что у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе и неблагоприятными перинатальными исходами наблюдается активация механизмов врожденного иммунитета на системном и локальном уровне, что может быть следствием обострения хронической внутриматочной инфекции во время беременности.

Повышение провоспалительного потенциала крови и цервикальной слизи у женщин с ХЭ в анамнезе может быть использовано для прогноза неблагоприятных исходов беременности.

### Ключевые слова

Врожденный иммунитет, хронический эндометрит, внутриматочная инфекция.

### Summary

This was a prospective study in a group of 130 pregnant women. The main group (group I) included 100 pregnant women with a history of chronic endometritis, the control group (group II) - 30 women of physiological pregnancy and with no history of obstetrical and gynecological disorders. Pregnant women of group I were divided into two subgroups. The subgroup IA includes 75 patients which pregnancy ended in time and the condition of newborns was fine. The subgroup IB was included 30 patients which pregnancy ended are unsuccessful (premature birth, neonatal infection, perinatal death).

As a result of research was noted activation mechanisms of congenital immunity of women with a history of chronic endometritis and which pregnancy ended are unsuccessful. An increase of the pro-inflammatory potential of blood serum and cervical slime at pregnant women with a history of chronic endometritis may be linked with a chronic intrauterine infection and can be used in the prognosis of adverse perinatal outcomes.

### Keywords

Congenital immunity, chronic endometritis, intrauterine infection.

## Введение

В настоящее время большое внимание исследователей уделяется изучению механизмов врожденного иммунитета репродуктивной системы человека [1, 2, 3, 4]. Особенно актуальным на современном этапе является изучение роли факторов врожденного иммунитета у беременных женщин в развитии инфекционной патологии. Полученные результаты могут иметь прогностическое значение в отношении неблагоприятных перинатальных исходов.

*Цель исследования:* изучить показатели врожденного иммунитета в периферической крови и цервикальной слизи у беременных с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе в зависимости от исхода беременности.

## Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на базе родильного дома МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска было проведено проспективное исследование, включившее 130 беременных женщин. Из них 100 женщин - с ХЭ в анамнезе (I группа) и 30 женщин без отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза с физиологически протекающей беременностью (II группа). Отбор пациенток осуществлялся в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: морфологически подтвержденный диагноз ХЭ до настоящей беременности и согласие женщины на проведение исследования.

Критерии исключения: тяжелые экстрагенитальные, острые инфекционные заболевания во время беременности.

Проанализированы исходы беременностей у обследованных женщин, после чего I группа разделена на две подгруппы. Подгруппу IA составили 75 пациенток с благоприятными исходами беременности (роды в срок, удовлетворительное состояние новорожденных, своевременная выписка из роддома), подгруппу IB - 25 женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (преждевременные роды, антенатальная гибель плода, ВУИ новорожденных).

У всех участвующих в исследовании женщин были изучены: клиническое течение и исходы настоящей беременности, показатели врожденного иммунитета. Материалом для иммунологического исследования были периферическая кровь и цервикальная слизь, забор которых осуществлялся во II триместре беременности. Проводилось определение общего количества лейкоцитов, изучались функциональная актив-

ность нейтрофилов (активность и интенсивность фагоцитоза, лизосомальная активность, спонтанная и индуцированная НСТ-реакция, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ)) и уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, INF- $\gamma$ ) в сыворотке крови и цервикальной слизи.

Для определения уровня цитокинов в сыворотке крови и цервикальной слизи использовали набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская обл.) для иммуноферментного анализа.

Для анализа показателей рассчитывали среднее (95% ДИ) и медиану (квартили). Достоверность различий в показателях врожденного иммунитета между сравниваемыми группами оценивали с помощью непараметрического H-критерия Краскела – Уоллиса. При проведении множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась с использованием программного статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

## Результаты и их обсуждение

При изучении клеточных факторов врожденного иммунитета было установлено, что у женщин с ХЭ в анамнезе и благоприятными перинатальными исходами (IA подгруппа) по сравнению с другими группами имелось значительное повышение спонтанной НСТ-реакции нейтрофилов периферической крови. Показатели локального клеточного иммунитета у пациенток данной группы были на уровне контрольных значений.

У женщин с ХЭ в анамнезе и неблагоприятными перинатальными исходами (IB подгруппа) отмечались следующие особенности клеточных факторов врожденного иммунитета: в периферической крови - повышение общего количества лейкоцитов, снижение индуцированной НСТ-реакции нейтрофилов и образования НВЛ; в цервикальной слизи - значительное повышение общего количества лейкоцитов, лизосомальной активности, уровня НВЛ и спонтанной НСТ-реакции нейтрофилов. Все перечисленные показатели достоверно отличались от аналогичных показателей пациенток IA и II групп.

Проведенные исследования показателей клеточного звена врожденного иммунитета отражены в таблицах 1, 2.

Изучаемые нами показатели гуморального звена врожденного иммунитета периферической

**Таблица 1. Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в периферической крови у обследованных беременных женщин**

Признак	Основная группа (I группа), n=100		Контрольная группа(II группа), n=30
	IA подгруппа, n=75	IB подгруппа, n=25	
1. Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	<u>9,2(8,5 - 9,8)</u> 8,9(7,5 - 10,4)	<u>11,5(10,1 - 12,8)**</u> 11,7(8,4 - 13,7)	<u>8,3(7,6 - 8,9)</u> 7,8(6,7 - 10,0)
2. Лизосомальная активность, %	<u>301,8(277,6 - 326,2)</u> 292,0(246,0 - 352,0)	<u>316,5(295,3 - 336,3)</u> 316,0(279,0 - 344,0)	<u>296,7(278,8 - 313,3)</u> 290,0(279,0 - 317,3)
3. Активность фагоцитоза, %	<u>57,9(55,4 - 60,4)</u> 60,0(52,0 - 66,0)	<u>58,4(53,6 - 63,1)</u> 56,0(51,0 - 70,5)	<u>54,0(49,3 - 58,5)</u> 52,0(44,0 - 62,0)
4. Интенсивность фагоцитоза, у.е.	<u>4,0(3,5 - 4,4)</u> 4,2(2,3 - 5,6)	<u>3,9(3,1 - 4,6)</u> 3,3(2,2 - 5,4)	<u>3,9(3,2 - 4,6)</u> 4,2(2,2 - 5,2)
5. Фагоцитарное число, у.е.	<u>5,4(5,0 - 5,9)</u> 5,8(4,0 - 6,7)	<u>6,2(5,4 - 7,1)</u> 5,8(4,6 - 7,8)	<u>4,9(3,9 - 5,8)</u> 4,3(2,9 - 6,4)
6. НВЛ, %	<u>17,8(14,6 - 20,3)</u> 14,0(10,0 - 24,0)	<u>5,7(3,5 - 7,6)**</u> 4,5(2,0 - 8,0)	<u>20,0(15,1 - 24,4)</u> 19,0(12,0 - 25,5)
7. НСТс активность, %	<u>38,7(36,3 - 41,0)*</u> 40,0(31,0 - 46,0)	<u>18,0(12,5 - 23,1)</u> 10,0(7,8 - 34,5)	<u>24,0(18,1 - 30,0)</u> 28,5(7,0 - 36,0)
8. НСТс индекс, у.е.	<u>0,62(0,58 - 0,67)*</u> 0,63(0,46 - 0,79)	<u>0,33(0,23 - 0,43)</u> 0,22(0,12 - 0,53)	<u>0,34(0,23 - 0,44)</u> 0,35(0,1 - 0,5)
9. НСТи активность, %	<u>40,6(37,0 - 44,0)</u> 39,0(34,0 - 50,0)	<u>14,8(10,9 - 18,5)**</u> 10,0(6,1 - 26,0)	<u>36,8(30,4 - 43,1)</u> 33,5(23,0 - 58,0)
10. НСТи индекс, у.е.	<u>0,58(0,53 - 0,68)</u> 0,56(0,46 - 0,69)	<u>0,28(0,18 - 0,39)**</u> 0,17(0,07 - 0,43)	<u>0,59(0,49 - 0,69)</u> 0,61(0,34 - 0,84)

**Таблица 2. Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи у обследованных беременных женщин**

Признак	Основная группа (I группа), n=100		Контрольная группа(II группа), n=30
	IA подгруппа, n=75	IB подгруппа, n=25	
1. Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	<u>17,9(12,7 - 22,5)</u> 10,9(3,5 - 23,0)	<u>27,7(8,5 - 39,5)**</u> 18,2(9,5 - 27,2)	<u>8,9(7,2 - 10,5)</u> 8,2(4,8 - 11,0)
2. Лизосомальная активность, %	<u>68,5(53,5 - 83,1)</u> 48,0(10,0 - 116,3)	<u>141,4(105,0 - 178,5)**</u> 173,0(21,5 - 193,0)	<u>63,1(38,4 - 86,3)</u> 21,5(7,75 - 131,0)
3. Активность фагоцитоза, %	<u>45,2(41,1 - 49,2)</u> 46,0(30,0 - 60,0)	<u>50,5(45,5 - 55,4)</u> 49,5(41,5 - 61,3)	<u>53,7(45,8 - 61,7)</u> 48,0(38,0 - 76,5)
4. Интенсивность фагоцитоза, у.е.	<u>1,0(0,8 - 1,1)</u> 1,0(0,6 - 1,3)	<u>1,0(0,8 - 1,1)</u> 1,0(0,6 - 1,3)	<u>1,5(1,1 - 1,9)</u> 1,0(0,6 - 2,4)
5. Фагоцитарное число, у.е.	<u>2,2(2,0 - 2,4)</u> 2,2(1,7 - 2,8)	<u>2,8(2,4 - 3,1)</u> 2,8(2,2 - 3,4)	<u>2,6(2,3 - 3,0)</u> 2,4(1,8 - 3,5)
6. НВЛ, %	<u>8,7(7,0 - 10,3)</u> 6,0(2,0 - 13,0)	<u>15,4(11,0 - 19,2)**</u> 14,0(7,8 - 21,3)	<u>10,1(5,0 - 14,3)</u> 4,0(2,0 - 15,3)
7. НСТс активность, %	<u>18,2(14,1 - 22,2)</u> 10,0(3,5 - 32,0)	<u>34,9(23,9 - 45,6)**</u> 29,0(8,3 - 53,5)	<u>18,9(10,0 - 27,0)</u> 8,0(0 - 33,5)
8. НСТс индекс, у.е.	<u>0,2(0,2 - 0,3)</u> 0,1(0,04 - 0,3)	<u>0,4(0,3 - 0,6)**</u> 0,3(0,1 - 0,8)	<u>0,2(0,1 - 0,3)</u> 0,1(0 - 0,3)
9. НСТи активность, %	<u>28,6(23,1 - 33,9)</u> 20,0(10,0 - 42,0)	<u>32,4(20,7 - 43,2)</u> 22,0(8,0 - 61,0)	<u>23,3(13,9 - 31,8)</u> 17,0(2,0 - 43,5)
10. НСТи индекс, у.е.	<u>0,3(0,3 - 0,4)</u> 0,2(0,1 - 0,5)	<u>0,4(0,2 - 0,6)</u> 0,2(0,1 - 0,7)	<u>0,3(0,2 - 0,5)</u> 0,2(0,02 - 0,5)

Примечание для таблиц 1, 2. Над чертой среднее (95% ДИ), под чертой медиана (квартили): \* - достоверность различий по сравнению с IB и II группами, p<0,05; \*\* - достоверность различий по сравнению с IA и II группами, p<0,05; НСТс – спонтанный НСТ-тест; НСТи – индуцированный НСТ-тест.

крови у женщин IA подгруппы находились на уровне контрольных значений. Также не было выявлено достоверных отличий в показателях гуморального звена локального иммунитета у женщин из данной подгруппы.

Состояние гуморального звена врожденного иммунитета периферической крови у беременных IB подгруппы характеризовалось повышением концентрации провоспалительных цитокинов: IL-8, INF- $\gamma$ . В цервикальной слизи отмечалось повышение концентрации провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  и IL-8 и снижение

противовоспалительных: IL-4 и IL-10. Перечисленные показатели достоверно отличались от аналогичных показателей пациенток IA и II групп.

Проведенные исследования показателей гуморального звена врожденного иммунитета представлены в таблицах 3, 4.

Полученные данные свидетельствуют о некоторой активации механизмов врожденного иммунитета на системном и локальном уровне у беременных с ХЭ в анамнезе и неблагоприятными перинатальными исходами. Данная

**Таблица 3. Цитокины периферической крови у обследованных женщин**

Признак	Основная группа (I группа), n=100		Контрольная группа (II группа), n=30
	IA подгруппа, n=75	IB подгруппа, n=25	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	<u>1,31 (1,08 - 1,53)</u>	<u>1,70 (1,20 - 2,10)</u>	<u>0,97 (0,79 - 1,15)</u>
	1,33 (0,84 - 1,73)	1,40 (1,20 - 1,90)	1,02 (0,58 - 1,23)
IL-4, пг/мл	<u>1,27 (0,79 - 1,64)</u>	<u>1,00 (0,92 - 1,16)</u>	<u>1,32 (1,00 - 1,58)</u>
	1,03 (0,68 - 1,39)	1,02 (0,79 - 1,27)	1,30 (0,87 - 1,63)
IL-8, пг/мл	<u>2,42 (1,93 - 2,87)</u>	<u>9,59 (2,76 - 13,80)**</u>	<u>1,77 (1,30 - 2,20)</u>
	2,26 (1,63 - 3,16)	5,15 (4,53 - 10,74)	1,35 (1,06 - 2,50)
IL-10, пг/мл	<u>3,89 (2,77 - 4,73)</u>	<u>3,25 (2,83 - 3,64)</u>	<u>5,36 (3,84 - 6,52)</u>
	3,42 (2,90 - 4,50)	3,18 (2,55 - 3,71)	4,48 (3,89 - 5,51)
IL-17, пг/мл	<u>0,93 (0,61 - 1,26)</u>	<u>1,40 (1,23 - 1,56)</u>	<u>0,86 (0,60 - 1,10)</u>
	1,10 (0,18 - 1,62)	1,38 (1,17 - 1,63)	0,57 (0,49 - 1,21)
INF- $\gamma$ , пг/мл	<u>3,64 (3,13 - 4,15)</u>	<u>5,63 (4,87 - 6,44)**</u>	<u>3,54 (3,10 - 3,97)</u>
	3,57 (2,52 - 4,66)	6,08 (4,37 - 7,00)	3,51 (2,66 - 4,17)

**Таблица 4. Цитокины цервикальной слизи у обследованных женщин**

Признак	Основная группа (I группа), n=100		Контрольная группа (II группа), n=30
	IA подгруппа, n=75	IB подгруппа, n=25	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	<u>278,5 (133,6- 392,5)</u>	<u>784,0 (439 - 1096,5)**</u>	<u>264,6 (136,4- 382,8)</u>
	201,1 (116,1 - 273,1)	667,8 (267,6 - 1125,0)	227,2 (36,3 - 390,1)
IL-4, пг/мл	<u>4,0 (3,3 - 4,5)</u>	<u>2,7 (1,7 - 3,8)**</u>	<u>4,7 (4,1 - 5,3)</u>
	4,0 (3,4 - 4,6)	3,5 (0,7 - 4,1)	4,8 (3,6 - 5,7)
IL-8, пг/мл	<u>1243,5 (811,2 - 1630,9)</u>	<u>2187,1 (1957,9 - 2421,1)**</u>	<u>1162,6 (839,8 - 1460,1)</u>
	842,5 (563,0 - 1736,3)	2125,0 (1809,9 - 2627,0)	1106,7 (528,0 - 1525,2)
IL-10, пг/мл	<u>8,7 (5,3 - 11,9)</u>	<u>5,3 (3,2 - 7,1)**</u>	<u>19,2 (2,1 - 31,0)</u>
	7,9 (3,2 - 13,9)	3,6 (1,7 - 7,7)	8,4 (7,4 - 12,3)
IL-17, пг/мл	<u>4,5 (3,1 - 5,8)</u>	<u>6,0 (4,4 - 7,6)</u>	<u>3,2 (2,7 - 3,6)</u>
	3,9 (2,0 - 6,2)	6,0 (3,1 - 8,9)	3,5 (2,4 - 3,8)
INF- $\gamma$ , пг/мл	<u>36,5 (29,5 - 43,7)</u>	<u>21,1 (15,4 - 26,9)</u>	<u>40,4 (36,6 - 44,4)</u>
	36,6 (28,1 - 48,0)	21,3 (9,5 - 31,8)	39,2 (37,3 - 46,0)

Примечание для таблиц 3 и 4:

Над чертой среднее (95% ДИ), под чертой медиана (квартили); \*\* - достоверность различий по сравнению с IA и II группами, p<0,05.

активация может быть следствием обострения хронической внутриматочной инфекции во время беременности у женщин с отягощенным анамнезом.

Таким образом, результаты нашей работы еще раз подтверждают выводы других исследователей о влиянии гиперактивности компонентов

врожденного иммунитета и избыточного воспалительного ответа на развитие неблагоприятных перинатальных исходов [1, 2, 3, 4]. Повышение провоспалительного потенциала крови и цервикальной слизи у женщин с ХЭ в анамнезе может быть использовано для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов.

## **Литература**

1. Макаров О.В., Ковальчук Л.В. и соавт. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2007, 176с.
2. Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Ломова Н.А. и соавт. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных. Акушерство и гинекология 2012; №7: 14-20.
3. Сухих Г.Т., Сафронова В.Г., Ванько Л.В. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности. Бюллетень эксп. биол. и мед. 2002; Т. 134, №8: 124-135.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005, 304 с.

### Сведения об авторах:

Долгушин И.И. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинико-лабораторной диагностики ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава РФ.  
Воровского ул., 64, г. Челябинск, Россия 454092. тел.: (351) 232-73-71.

Поступила 22.12.2015 г.