

ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Ахиджак Ася Нуховна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Казанчи Фатима Байзетовна – аспирант
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»;
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Коненко Татьяна Сергеевна – аспирант
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»;
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с бесплодием наблюдается смешанная персистирующая вирусная инфекция (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и другие). Длительно протекающая вирусная инфекция способна активировать клеточные и гуморальные провоспалительные реакции, вызывать хроническое воспаление в эндометрии, лимфоцитарную инфильтрацию, локальное повышение Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов.

Цель: повышение эффективности лечения бесплодия на основе определения иммунологических и инфекционных факторов риска.

Материал и методы. За период 2017–2018 гг. под нашим наблюдением находились двадцать одна пациентка с бесплодием. Продолжительность бесплодия составляла в среднем $7,3 \pm 1,0$ лет, возраст пациенток – $33,5 \pm 0,9$ лет. У всех пациенток методом иммуноферментного анализа определены специфические антитела класса IgG и IgM к герпесвирусным инфекциям: вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Исследование иммунного статуса проводилось методом оценки иммунограммы. Группу контроля составили 30 фертильных женщин.

Ключевые слова: ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАРР, ЦИТОМЕГАЛОВИРУС, БЕСПЛОДИЕ, ИММУННАЯ СИСТЕМА

THE EFFECT OF HERPESVIRUS INFECTIONS ON THE IMMUNE SYSTEM OF WOMEN WITH INFERTILITY

Akhidzhak Asya Nukhovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Kazanchi Fatima Baizetowna – graduate student
SBEA HE «Kuban state medical university»;
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Konenko Tatyana Sergeevna – graduate student
SBEA HE «Kuban state medical university»;
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

The recent studies have shown that most women with infertility have a mixed persistent viral infection (Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), etc.). A long-term viral infection can activate cellular and humoral pro-inflammatory reactions, causes chronic inflammation in the endometrium, lymphocytic infiltration, local increase in T-lymphocytes, NK cells, macrophages.

Aim of the study: to increase the efficacy of infertility treatment based on the determination of immunological and infectious risk factors.

Materials and methods. Twenty-one patients with infertility were observed during 2017–2018, the infertility duration was 7.3 ± 1.0 years. The average age of the patients was 33.5 ± 0.9 years. The specific antibodies of the IgG and IdM class to herpesvirus infections (Epstein-Barr virus, CMV, HSV) were determined by the method of enzyme immunoassay (ELISA) in all patients. The immune status investigation was carried out by the method of immunogram evaluation. The control group was consisted of 30 fertile women.

Key words: HERPESVIRUSINFECTION, INFERTILITY

Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с бесплодием наблюдалась смешанная персистирующая вирусная инфекция (вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) и другие). Длительно протекающая вирусная инфекция способна активировать клеточные и гуморальные провоспалительные реакции, что вызывает хроническое воспаление в эндометрии, приводит к лимфоцитарной инфильтрации, локальному повышению Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов.

Цель: повышение эффективности лечения бесплодия на основе определения иммунологических и инфекционных факторов риска.

Материал и методы

За 2017–2018 гг. под наблюдением находились двадцать одна пациентка по поводу бесплодия. Продолжительность бесплодия составила в среднем $7,3 \pm 1,0$ лет, а возраст – $33,5 \pm 0,9$ лет. У всех пациенток методом иммуноферментного анализа (ИФА) были определены специфические антитела класса IgG и IgM к герпесвирусным инфекциям: вирус Эпштейна – Барр, ЦМВ, ВПГ. Исследование иммунного статуса проводилось методом оценки иммунограммы. Группу контроля составили 30 фертильных женщин.

Результаты и обсуждения

У пациенток были выявлены маркеры к герпесвирусным инфекциям в виде антител к IgG в 100 % случаев, к IgM – отрицательный результат антител. Герпетическая инфекция находилась в стадии ремиссии, клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции и ВЭБ не наблюдалось. Одновременная регистрация IgG к нескольким инфекциям была отмечена у 13 пациенток (61,9 %), к одной инфекции – у 8 (38,1 %). В исследуемой группе женщин в подавляющем большинстве случаев антитела к ВПГ выявлялись

у 20 пациенток (95,2 %) и ЦМВ – 11 (52,4 %), к ВЭБ – у 5 (23,8 %) обследованных. При исследовании иммунологических показателей иммунодефицитные состояния были обнаружены у 19 (90,5 %) пациенток.

Сравнительный анализ влияния инфицированности герпесвирусными инфекциями на состояние иммунной системы у пациенток с бесплодием и в группе фертильных женщин показал следующее. При наличии нескольких инфекций в разных сочетаниях (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) были отмечены нарушения в клеточном звене иммунитета: повышение HLA-DR у 8 (61,5 %), CD8+ у 4-х (30,8 %), CD3+ у 3-х (23,0 %), CD25+ у 3-х (23,0 %) женщин; снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у 7 (53,8 %) и CD16+ у 3-х (23,0 %) пациенток. Повышение уровня IgM было отмечено у 6 (46,2 %), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов за счет захвата – у 5 (38,5 %) пациенток. При моноинфекциях нарушения показателей клеточного звена иммунитета проявлялись в виде изолированного повышения HLA-DR у 4-х (50,0 %) женщин, в гуморальном звене – повышения IgM у 3-х (37,5 %) и снижения CD19+ у 2-х (25,0 %) пациенток. Изменения в фагоцитарном звене проявлялись нарушениями фагоцитарной активности за счет снижения в ходе переваривания у 2-х (25 %) и стимулированного фагоцитоза у 5 (62,5 %) женщин.

При сравнении средних значений иммунологических показателей в I и II группах пациенток с различным сочетанием герпесвирусных инфекций были установлены достоверные различия между показателями (таблица 1). У пациенток в группе I достоверно чаще по сравнению с группой II регистрировались отклонения в клеточном звене иммунитета в виде повышенного содержания Т-цитотоксических клеток CD8+, NK-клеток CD16+, CD56+, активированных Т-лимфоцитов (CD25+). Наблюдалось снижение иммунорегуляторного индекса CD4+ / CD8+. Выявленные изменения показателей иммунного статуса свидетельствовали о наличии вторичной иммунной недостаточности.

Таблица 1 – Показатели иммунограммы у женщин с различным сочетанием маркеров оппортунистических инфекций

Показатель	группа I: ЦМВ, ВПГ, токсоплазмоз; $M \pm m$		группа II: ВПГ; $M \pm m$		P I / II группы	
	abs	%	abs	%	abs	%
Т-лимфоциты CD3+	1,6 ± 0,15	73,3 ± 3,1	1,45 ± 0,12	70,8 ± 3,2		
Т-хелперы CD4+	1 ± 0,09	44,4 ± 1,1	0,88 ± 0,12	46,2 ± 3		
Т-цитотоксические CD8+	0,67 ± 0,05	30,8 ± 1,5	0,5 ± 0,07	25 ± 1,6	*	*
CD4+ / CD8+	1,49 ± 0,01	–	1,9 ± 0,19	–	*	
В-лимфоциты CD19+	0,26 ± 0,03	10,9 ± 0,88	0,3 ± 0,07	12,3 ± 2,4		
НК-клетки CD16+, CD56+	0,34 ± 0,04	15,76 ± 2	0,23 ± 0,03	12 ± 0,99	*	
Т-лимфоциты CD25+	0,22 ± 0,03	11,4 ± 2,26	0,02 ± 0,03	10,1 ± 1,2	**	
Т-лимфоциты HLA-DR	0,3 ± 0,02	14,56 ± 1,7	0,32 ± 0,07	15,8 ± 3,2		
Процент фагоцитоза	–	48,5 ± 3,7	–	52,8 ± 2,3		
Процент переваривания	–	58,3 ± 2,4	–	53,25 ± 4,2		
Фагоцитарное число	5,3 ± 0,6	–	5,1 ± 0,6	–		
Фагоцитарный индекс	2,72 ± 0,57	–	2,85 ± 0,7	–		
Микробная емкость крови	10,3 ± 4,4	–	9,5 ± 2,6	–		
Индекс переваривания	1,76 ± 0,23	–	1,5 ± 0,16	–		
Коэффициент мобилизации	6,1 ± 3,8	–	1,3 ± 0,2	–		
Спонтанный ФПК	–	6,1 ± 1,79	–	10,7 ± 5,9		
Спонтанный СЦИ	0,18 ± 0,005	–	0,4 ± 0,17	–		
Стимулированный ФПК	–	14,2 ± 3,96	–	14,7 ± 8,5		
Стимулированный СЦИ	0,46 ± 0,06	–	0,5 ± 0,25	–		
Ig A; г/л	1,66 ± 0,24	–	1,7 ± 0,3	–		
Ig M; г/л	2,89 ± 0,058	–	3,2 ± 1,05	–		
Ig G; г/л	11,8 ± 0,7	–	11,05 ± 0,91	–		

Примечание: P – достоверность различия между показателями иммунограммы в обследуемой группе и контроле: (*) – $P < 0,05$; (**) – $P < 0,001$; abs – 10^9 клеток/л.

Выводы

У исследуемой группы женщин среди выявленных оппортунистических инфекций достоверно чаще встречались вирусные инфекции – ВПГ и ЦМВ. Дисбаланс иммунной системы в большей степени проявлялся у женщин с персистенцией маркеров нескольких вирусных инфекций и проявлялся отклонениями в клеточном звене иммунитета: увеличением содержания CD8+, NK-клеток CD16+, CD56+, CD25+, снижением ИРИ. При моноинфекциях у женщин отклонения в иммунной системе были менее выражены.

Изменения показателей иммунного статуса при герпесвирусных инфекциях свидетельствуют о развитии вторичной иммунной недостаточности, что является показанием для включения в состав комплексного лечения иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Список литературы

1. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности / М. А. Левкович, Д. Д. Нефедова, Л. Д. Цатурян, Е. М. Бердичевская // Современные проблемы науки и образования. – 2016; 3: 186.
2. Роль про- и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока / М. А. Левкович, В. А. Линде, Д. Д. Нефедова // Российский иммунологический журнал. – 2015; 9(3): 125.
3. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, М. А. Клещев, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 14, вып. 4; 69–77.
4. Чаплин А. В. Микробиом человека / А. В. Чаплин, Д. В. Ребриков, М. Н. Болдырева // Вестник РГМУ. – 2017. – № 2. – С. 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01;
5. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm / C. Agostinis, A. Mangogna, F. Bossi, G. Ricci, U. Kishore, R. Bulla // Front Immunol. – 2019;10:2387. Published 2019. Oct 17. doi:10.3389/fimmu.2019.02387.
6. IL-33-responsive group 2 innate lymphoid cells are regulated by female sex hormones in the uterus / K. Bartemes, C. C. Chen, K. Iijima, L. Drake, H. Kita // J. Immunol. – (2018) 200:229–36. 10.4049/jimmunol.1602085.
7. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei, H. Zhong, J. Dai, Z. Lan et al. // Nat Commun. – 2017; 8: 875.
8. *Inmaculada M. et al.* Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility Fertility and Sterility / M. Inmaculada et al. – 2018. Volume 110, Issue 3, 337–343.
9. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / M. Inmaculada, E. Cicinelli et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Volume 218, Issue 6, 602.e1–602.e16.
10. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research / D. Kim, C. E. Hofstaedter, C. Zhao, L. Mattei, C. Tanes, E. Clarke, A. Lauder, S. Sherrill-Mix, C. Chehoud, J. Kelsen et al. // Microbiome. – 2017; 5:52. doi: 10.1186/s40168-017-0267-5.