

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.39-021.3-092:612.017.1]:616.9-022-07

Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Кончакова А.А.<sup>1</sup>, Котова Н.В.<sup>2</sup>, Полянский А.В.<sup>1</sup>, Кононенко Т.С.<sup>1</sup>, Коркмазова А.М.<sup>1</sup>**ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ У ЖЕНЩИН С НЕЭФФЕКТИВНЫМИ ЦИКЛАМИ ЭКО**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 4;<sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 204

**Цель** – повышение эффективности ЭКО на основе определения иммунологических и инфекционных факторов риска невынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Объект обследования – 21 пациентка с бесплодием, включенная в программу вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за период 2014–2016 г., в анамнезе которых было от одного до четырех неэффективных циклов ЭКО. Средний возраст исследуемых женщин 33,5±0,9 года, количество лет бесплодия – 7,3±1,0 года. При подготовке к ЭКО женщины прошли полный курс общеклинического обследования с целью выявления причины бесплодия. Исследование иммунного статуса проводилось методом одно- и двухпараметрического фенотипирования, результаты учитывали на проточном цитофлуориметре BECKMAN COULTER EPICS XL-II (США), используя стандартные протоколы. Группу контроля составили 30 фертильных женщин.

**Результаты.** Установлено, что для женщин с бесплодием, планирующих ЭКО, характерно сочетание персистирующих оппортунистических инфекций герпетической группы: ВПГ и ЦМВ. У 90,5% женщин выявлены различные иммунодефицитные состояния со стороны как клеточного, так и гуморального иммунитета: характерны увеличение содержания HLA-DR, снижение CD19+ клеток. При первичном бесплодии изменения клеточного иммунитета значительнее, дополнительно отмечается уменьшение ИРИ, повышение содержания CD8+, CD25+, IgM. Дисбаланс иммунной системы более выражен у женщин с персистенцией нескольких оппортунистических инфекций, чем при моноинфекции, и проявляется отклонениями в клеточном звене иммунитета: увеличением содержания CD8+, NK-клеток CD16+, CD56+, CD25+, снижением ИРИ.

**Заключение.** При подготовке к ЭКО в план обследования женщин с первичным бесплодием и наличием маркеров нескольких оппортунистических инфекций целесообразно включать исследование иммунного статуса. Выявление вторичной иммунной недостаточности является показанием для назначения в составе комплексного лечения иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; ЦМВ; ВПГ 1,2, токсоплазмоз; иммунологический дефицит; ЭКО; беременность.

**Для цитирования:** Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Котова Н.В., Полянский А.В., Кононенко Т.С., Коркмазова А.М. Оппортунистические инфекции и иммунологический дефицит у женщин с неэффективными циклами ЭКО. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (4): 183–189. DOI: 10.17816/EID40970

Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Konchakova A.A.<sup>1</sup>, Kotova N.V.<sup>2</sup>, Polyanskiy A.V.<sup>1</sup>, Kononenko T.S.<sup>1</sup>, Korkmazova A.M.<sup>1</sup>

OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND IMMUNE DEFICIENCY IN WOMEN WITH POOR IVF RESPONSE

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation;<sup>2</sup>Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, 204, Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

**The aim of the study is the** improvement of the efficiency of IVF on the basis of the determination of immunological and infectious risk factors for miscarriage.

**The materials and methods.** The object of research were 21 female infertility patients included in the program of ancillary reproductive technologies (ART) for the period of 2014–2016, who had in a history from one to four ineffective IVF response. The average age of studied women was 33.5±0.9 years, the number of years with infertility amounted to 7.3±1.0. In the preparation for IVF women received a complete course of general clinical examination to identify the causes of infertility. The study of the immune status was carried out with the use of one – and two-parameter phenotyping, the results included data obtained with the flow-through cytofluorometer BECKMAN COULTER EPICS XL-II (USA), treated according to standard protocols. The control group consisted of 30 fertile women.

**The results of the study.** Infertility women planning IVF, were found to be characterized by presenting a combination of persistent opportunistic infections of herpes group: HSV and CMV. In the 90,5% of women there were identified various immunodeficiency states from both cellular and humoral immunity: the characteristic increase in the content of HLA-DR, a reduction in CD19<sup>+</sup> cells. In primary infertility states changes in cellular immunity were more pronounced, additionally there was the decline in immunoregulatory index (IRI), the increase in the content of CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, IgM. An imbalance of the immune system in women with persistence of several opportunistic infections was both more pronounced, than in cases with mono-infection and manifested by such abnormalities of cellular immunity as the gain in the content of CD8<sup>+</sup>, NK cells CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, a decline in IRI.

**The conclusion.** In the course of the preparation for IVF in an examination mode of women with the primary infertility and the presence of markers of several opportunistic infections, it is advisable to include an evaluation of the immune status. The identification of secondary immune deficiency is an indication for inclusion of immunocorrective therapy in the comprehensive treatment.

**Для корреспонденции:** Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: avdeevam@mail.ru

**Key words:** *herpes virus infection; CMV; HSV 1; HSV2; toxoplasmosis; immune deficiency; IVF; pregnancy.*

**For citation:** Avdeeva M.G., Konchakova A.A., Kotova N.V., Polyanskiy A.V., Kononenko S., Korkmazova A.M. Opportunistic infection and immune deficiency in women with poor IVF response *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 2 (4):183-189. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40970

**For correspondence:** Marina G. Avdeeva, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology of the Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

**Information about authors:**

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received 02.05.2017

Accepted 20.07.2017

Ежегодно увеличивается число беременностей и родов, наступивших после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Вероятность наступления беременности после одной попытки ЭКО, по данным разных исследований, составляет 25–40%. По данным всемирного отчета, только 73% беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий заканчивается рождением живых детей, доля преждевременных родов составляет 33%, частота спонтанных аборт в сроки беременности до 20 нед 21% [1]. Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. В настоящее время ведущими причинами невынашивания или привычной потери беременности признаны генетические, эндокринные, иммунологические, инфекционные, тромбофилические причины и различные патологии матки [2–5]. Недостаточно изучено влияние инфекций, в том числе оппортунистических, на результаты ЭКО. В большинстве имеющихся работ не всегда учитываются клиническая форма заболевания, вид микроорганизма и иммунный ответ макроорганизма. На сегодняшний день, очевидно, что в исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом, однако причины нарушения клеточных цитокин-опосредованных механизмов, обеспечивающих физиологическое течение беременности и приводящих к акушерской патологии, до настоящего времени остаются спорными [6–9]. Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с повторными выкидышами имеется смешанная персистирующая инфекция, обусловленная вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), токсоплазмами и прочее, способными активироваться из латентного состояния в период наступления беременности [10–14]. Одной из причин неэффективных циклов методики ЭКО с переносом эмбрионов при наличии эмбрионов хорошего качества является иммунологический фактор. Основными иммунологическими факторами нарушения имплантации и гестации служат: наличие эмбриотоксических

антител, дисбаланс цитокинов, дисбаланс экспрессии натуральных или естественных киллеров (NK-клетки) [9, 15–17].

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности ЭКО на основе определения иммунологических и инфекционных факторов риска невынашивания беременности.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилась 21 пациентка с бесплодием, включенная в программу вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за период 2014–2016 гг., в анамнезе которых было от одного до четырех неэффективных циклов ЭКО. Средний возраст исследуемых женщин составил  $33,5 \pm 0,9$  года. Количество лет бесплодия в среднем составило  $7,3 \pm 1$  года.

При подготовке к ЭКО женщины проходили полный курс общеклинического обследования с целью выявления причины бесплодия. У всех обследованных женщин определены методом иммуноферментного анализа (ИФА) специфические антитела класса IgG и IgM к оппортунистическим инфекциям: токсоплазмозу, цитомегаловирусной инфекции, ВПГ, а также к краснухе. Методом ПЦР определялись ДНК CMV и ДНК HSV в соскобах из цервикального канала. Исследование иммунного статуса проводилось методом одно- и двухпараметрического фенотипирования, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США), NuCultbiotechnology (Нидерланды): FITC (изотиоцианат флуоресцеина) – меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ и PE (фикоэритрин) – меченые CD25+, HLA-DR+. Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре BECKMAN COULTER EPICS XL-II (США), используя стандартные протоколы. Исследование иммунного статуса проводили через 6–8 мес после неудачной попытки ЭКО. Группу контроля составили 30 фертильных женщин.

#### Результаты и обсуждение

В ходе исследования в качестве причин бесплодия выявлялись различные факторы: трубный

Таблица 1

## Показатели иммунограммы у женщин, включенных в программу ВРТ (M±m)

Показатель	Обследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Т-лимфоциты CD3+	1,6±0,1	72,4±1,7**	1,6±0,09	53,6±1,7
Т-хелперы CD4+	1,0±0,07	44,9±1,2**	1,2±0,07	35,3±2,7
Т-цитотоксические CD8+	0,6±0,05	28,8±1,3**	0,76±0,04	21,3±0,9
CD4+/CD8+	1,6±0,1	–	1,7±0,61	–
В-лимфоциты CD19+	0,3±0,03**	11,5±1,1**	0,48±0,03	25,0±1,2
NK-клетки CD16+, CD56+	0,3±0,03	14,6±1,4	0,34±0,02	10,9±0,5
Т-лимфоциты CD25+	0,2±0,02	11,0±1,6	0,21±0,01	10,0±0,16
Т-лимфоциты HLA-DR	0,3±0,03**	14,9±1,5**	0,16±0,01	7,0±0,4
Процент фагоцитоза	–	50,1±2,5**	–	60,0±1,85
Процент переваривания	–	56,9±2,1**	–	75,0±5,2
Фагоцитарное число	5,2±0,4*	–	4,1±0,11	–
Фагоцитарный индекс	2,8±0,4**	–	1,6±0,19	–
Микробная емкость крови	10,0±3,00	–	7,1±0,4	–
Индекс переваривания	1,7±0,2*	–	1,16±0,03	–
Коэффициент мобилизации	4,3±2,4**	–	13,25±1,2	–
Спонтанный ФПК	–	7,9±2,5	–	3,5±0,25
Спонтанный СЦИ	0,3±0,08	–	0,15±0,02	–
Стимулированный ФПК	–	14,4±4,0	–	15,5±0,94
Стимулированный СЦИ	0,5±0,1*	–	0,17±0,10	–
IgA, г/л	1,7±0,2	–	1,9±0,08	–
IgM, г/л	3,0±0,5**	–	1,15±0,06	–
IgG, г/л	11,5±0,5	–	11,5±0,50	–

Примечание. *p* – достоверность различия между показателями иммунограммы в обследуемой группе и контроле: \* *p* < 0,05; \*\* – *p* < 0,001, абс. – · 10<sup>9</sup> клеток/л.

фактор 76,2%, мужской – 23,8%, маточный – 19%, эндокринный – 14,3% и яичниковый – 9,5%. Один фактор в качестве причины бесплодия был обнаружен у 61,9% женщин, два фактора – у 23,8%, три – у 14,3%. Первичное бесплодие диагностировано у 15 женщин, вторичное – у 6.

Наличие маркеров к различным оппортунистическим инфекциям в виде антител класса IgG были выявлены в 100% случаев при отрицательных результатах на IgM. Герпетическая инфекция находилась в стадии ремиссии, клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза не наблюдалось. Результаты ПЦР-исследования к цитомегаловирусу и герпесу были отрицательные. Одновременная регистрация IgG к нескольким оппортунистическим инфекциям отмечена у 76,2%, к одной инфекции – только у 23,8%. В подавляющем большинстве случаев выявлялись антитела к вирусу простого герпеса – 95,2% и цитомегаловирусу – 52,4%, антитела к токсоплазме определены у 23,8% обследованных.

Средние значения показателей иммунограммы у женщин, входящих в программу ВРТ, в сравнении с контролем приведены в табл. 1. Анализ данных показал достоверное повышение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3) до 72,4±1,7%, популяций Т-хелперов (CD4) до 44,9±1,2% и уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) до 28,8±1,3%, однако в абсолютных значениях эти показатели не отличались от контрольной группы. Существенно были снижены средние значения относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19) – до 11,5±1,1% и 0,3±0,03 · 10<sup>9</sup> клеток/л соответственно (*p* < 0,001). Отмечалось достоверное увеличение относительного и абсолютного показателей HLA-DR до 14,9±1,5% и 0,3±0,03 · 10<sup>9</sup> клеток/л (*p* < 0,001). Значение иммуноглобулинов в общей группе больных составляло: IgA 1,7±0,2 г/л, IgG 11,5±0,5 г/л. Эти значения практически не отличались от нормы. Однако отмечалось повышение IgM в среднем до 3,0±0,5 г/л (*p* < 0,001). Исследование фагоцитарной активности установило достоверное снижение процента фагоцитоза – 50,1±2,5%, повышение фагоцитарного числа до 5,2±0,4 и фагоцитарного индекса до 2,8±0,4. Усиленное поглощение бактериального антигена фагоцитарными клетками сопровождалось нарушениями завершенности фагоцитарного акта, о чем свидетельствует уменьшение переваривающей способности (56,9±2,1%), при этом индекс переваривания был повышен до 1,7±0,2. Коэффициент мобилизации оказался значительно сниженным и составил 4,3±2,4 (*p* < 0,001). При исследовании показателей кислородзависимой бактерицидности в ряде случаев наблюдалось повышение показателей спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), однако средние значения достоверно не отличались.

Поскольку оценка показателей иммунологического профиля только по средним значениям не всегда может считаться корректной, был проведен анализ иммунограмм с учетом частоты отклонений показателей от диапазона региональной нормы для женщин с первичным и вторичным бесплодием (табл. 2). Следует отметить, что различные отклонения в состоянии клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета, в большинстве случаев соответствующие иммунодефицитным состояниям, были обнаружены у 90,5% пациенток с бесплодием, включенных в программу ВРТ.

Анализ показателей гуморального звена имму-



Таблица 2

**Направление отклонений показателей иммунограммы от референсных значений у женщин, включенных в программу ВРТ**

Показатель	Общая группа		Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	↑, %	↓, %	↑, %	↓, %	↑, %	↓, %
Т-лимфоциты CD3+	14,3	–	13,3	–	16,7	–
Т-хелперы CD4+	4,8	4,8	–	6,7	16,7	–
Т-цитотоксические CD8+	19,0	4,8	26,7	6,7	–	–
CD4+/CD8+	4,8	33,3	6,7	46,7	–	–
В-лимфоциты CD19+	4,8	19,0	6,7	20,0	–	16,7
NK-клетки CD16+, CD56+	9,5	9,5	13,3	6,7	–	16,7
Т-лимфоциты CD25+	14,3	9,5	20,0	13,3	–	–
Т-лимфоциты HLA-DR	57,1	–	60,0	–	50,0	–
Процент фагоцитоза	4,8	33,3	6,7	33,3	–	33,3
Процент переваривания	–	23,8	–	26,7	–	16,7
Фагоцитарное число	19,0	–	20,0	–	16,7	–
Фагоцитарный индекс	19,0	–	20,0	–	16,7	–
Микробная емкость крови	4,8	–	6,7	–	–	–
Индекс переваривания	–	9,5	–	6,7	–	16,7
Коэффициент мобилизации	–	23,8	–	26,7	–	16,7
Спонтанный ФПК	28,6	–	33,3	–	16,7	–
Спонтанный СЦИ	28,6	4,8	33,3	–	16,7	16,7
Стимулированный ФПК	9,5	23,8	6,7	33,3	16,7	–
Стимулированный СЦИ	42,9	23,8	60,0	13,3	–	50,0
IgA, г/л	9,5	25	13,3	33,3	–	–
IgM, г/л	42,9	–	53,3	–	16,7	–
IgG, г/л	4,8	–	6,7	–	–	–

нитета (IgA, IgM, IgG и содержание CD19) выявил следующие особенности иммунологического профиля в наблюдаемой группе. В 25% случаев содержание IgA было снижено, что свидетельствует о депрессии местного иммунитета кожи и слизистых оболочек. Стоит отметить, что все эти отклонения наблюдались только у пациенток с первичным бесплодием. В то же время в двух случаях в группе с первичным бесплодием выявлено высокое содержание IgA, указывающее на напряженность местного иммунитета кожи и слизистых оболочек. Содержание IgM у пациенток с первичным бесплодием в половине случаев (53,3%) было повышено, что может соответствовать реактивации инфекции или недавно перенесенному инфекционному синдрому. Содержание IgG у большинства пациенток укладывалось в референсные значения. Содержание CD19 в 19% случаев было снижено, равномерно в группах с первичным и вторичным бесплодием. При сопоставлении уровня иммуно-

глобулинов и В-лимфоцитов в 19 % случаев выявлена депрессия гуморального ответа по клеточному компоненту.

Отклонения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов выявлены только в группе пациенток с первичным бесплодием, в группе с вторичным бесплодием существенных отклонений не наблюдалось. При первичном бесплодии отмечено повышение CD8 в 26,7% случаев, CD4 лимфоциты находились в пределах референсных значений у большинства обследованных. Иммунорегуляторный индекс при первичном бесплодии в 46,7% случаев был снижен. При сопоставлении частоты повышения CD8 Т-лимфоцитов и показателей иммунорегуляторного индекса (ИРИ), можно предположить, что в 19% наблюдений у пациенток имеется аутоиммунный компонент воспалительного

Таблица 3

**Направление отклонений показателей иммунограммы от референсных значений у женщин с различным сочетанием маркеров оппортунистических инфекций**

Показатель	ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз		ЦМВ и ВПГ		ВПГ	
	↑, %	↓, %	↑, %	↓, %	↑, %	↓, %
Т-лимфоциты CD3+	23,0	–	20,0	–	–	–
Т-хелперы CD4+	7,7	7,7	10,0	10,0	–	–
Т-цитотоксические CD8+	30,8	–	30,0	–	–	12,5
CD4+/CD8+	–	53,8	–	50,0	12,5	–
В-лимфоциты CD19+	–	7,7	–	20,0	–	25,0
NK-клетки CD16+, CD56+	15,4	23,0	20,0	20,0	–	–
Т-лимфоциты CD25+	23,0	15,4	30,0	10,0	–	–
Т-лимфоциты HLA-DR	61,5	–	60,0	–	50,0	–
Процент фагоцитоза	7,7	38,5	10	40	–	25
Процент переваривания	–	23	–	20	–	25
Фагоцитарное число	15,4	–	20	–	25	–
Фагоцитарный индекс	15,4	–	20	–	25	–
Микробная емкость крови	7,7	–	10	–	–	–
Индекс переваривания	–	15,4	–	10	–	–
Коэффициент мобилизации	–	23	–	20	–	25
Спонтанный ФПК	30,8	–	30	–	25	–
Спонтанный СЦИ	23	7,7	30	10	37,5	–
Стимулированный ФПК	7,7	15,4	10	20	12,5	62,5
Стимулированный СЦИ	61,5	–	70	–	50	37,5
IgA, г/л	7,7	–	10,0	–	12,5	–
IgM, г/л	46,2	–	60,0	–	37,5	–
IgG, г/л	7,7	–	10,0	–	–	–

Таблица 4

Показатели иммунограммы у женщин с различным сочетанием маркеров оппортунистических инфекций ( $M \pm m$ )

Показатель	I группа: ЦМВ, ВПГ, токсоплазмоз		II группа: ЦМВ, ВПГ		III группа: ВПГ		р I/II группы		р II/III группы		р I/III группы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Т-лимфоциты CD3+	1,6±0,15	73,3±3,1	1,47±0,15	72,6±2,55	1,45±0,12	70,8±3,2						
Т-хелперы CD4+	1±0,09	44,4±1,1	0,9±0,08	44,12±1,4	0,88±0,12	46,2±3						
Т-цитотоксические CD8+	0,67±0,05	30,8±1,5	0,63±0,06	31,1±1,7	0,5±0,07	25±1,6			*	*	*	
CD4+/CD8+	1,49±0,01	–	1,46±0,1	–	1,9±0,19	–			*		*	
В-лимфоциты CD19+	0,26±0,03	10,9±0,88	0,22±0,03	10,2±0,99	0,3±0,07	12,3±2,4						
NK-клетки CD16+, CD56+	0,34±0,04	15,76±2	0,35±0,04	17,5±2,3	0,23±0,03	12±0,99			*	*	*	
Т-лимфоциты CD25+	0,22±0,03	11,4±2,26	0,23±0,03	12,6±2,6	0,02±0,03	10,1±1,2			**		**	
Т-лимфоциты HLA-DR	0,3±0,02	14,56±1,7	0,27±0,02	14,8±2,09	0,32±0,07	15,8±3,2						
Процент фагоцитоза	–	48,5±3,7	–	49,1±4,6	–	52,8±2,3						
Процент переваривания	–	58,3±2,4	–	58,5±2,6	–	53,25±4,2						
Фагоцитарное число	5,3±0,6	–	5,4±0,8	–	5,1±0,6	–						
Фагоцитарный индекс	2,72±0,57	–	2,8±0,7	–	2,85±0,7	–						
Микробная емкость крови	10,3±4,4	–	11±5,7	–	9,5±2,6	–						
Индекс переваривания	1,76±0,23	–	1,85±0,3	–	1,5±0,16	–						
Коэффициент мобилизации	6,1±3,8	–	7,3±4,7	–	1,3±0,2	–						
Спонтанный ФПК	–	6,1±1,79	–	6,0±2	–	10,7±5,9						
Спонтанный СЦИ	0,18±0,005	–	0,17±0,05	–	0,4±0,17	–						
Стимулированный ФПК	–	14,2±3,96	–	14±4,5	–	14,7±8,5						
Стимулированный СЦИ	0,46±0,06	–	0,5±0,07	–	0,5±0,25	–						
IgA, г/л	1,66±0,24	–	1,7±0,3	–	1,7±0,3	–						
IgM, г/л	2,89±0,058	–	3,1±0,7	–	3,2±1,05	–						
IgG, г/л	11,8±0,7	–	11,6±0,76	–	11,05±0,91	–						

Примечание.  $p$  – достоверность различия между показателями иммунограммы в обследуемой группе и контроле: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; абс. –  $\cdot 10^9$  клеток/л.

процесса. В 14,3% случаев снижение ИРИ было обусловлено истощением противовирусного ответа на фоне хронической рецидивирующей герпетической инфекции. Уровень натуральных киллеров у двух пациенток общей группы был низким, что может соответствовать истощению иммунного ответа, в других двух случаях количество натуральных киллеров было повышено. По сравнению с группой фертильных женщин у больных с бесплодием чаще наблюдались нарушения клеточного звена иммунитета в виде увеличения HLA-DR у 57,1% женщин и уменьшения ИРИ у 33,3%, в основном за счет повышения популяции CD8+. Нарушение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов за счет захвата отмечено у 33,3% пациенток, за счет переваривания – у 23,8%. Повышение показателей спонтанного НСТ-теста наблюдалось у 28,6% обследованных. В то же время при исследовании показателей стимулированного НСТ-теста было отмечено повышение стимулированного СЦИ у 42,9% и снижение стимулированного ФПК у 23,8% женщин.

При сравнительном анализе влияния перси-

стенции различных оппортунистических инфекций на состояние иммунной системы женщин были выявлены следующие результаты (табл. 3). В случае персистенции маркеров нескольких инфекций (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз) отмечены нарушения в клеточном звене иммунитета: повышение показателей HLA-DR (61,5%), CD8+ (30,8%), CD3+ (23,0%), CD25+ (23,0%), а также снижение ИРИ (53,8%) и CD16+ (23,0%). Повышение уровня IgM отмечено у 46,2% обследуемых, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов за счет захвата – у 38,5%.

Сочетание маркеров латентной ЦМВ- и ВПГ-инфекций встречалось у 47,6% женщин. В этой группе пациенток имелись нарушения клеточного звена иммунитета в виде повышения показателей HLA-DR (60,0%), CD8+ (30,0%), CD3+ (20,0%), CD25+ (30,0%) при снижении иммунорегуляторного индекса у 50%. Уровень CD16+ отклонялся как в сторону повышения, так и снижения у 20% обследованных. Нарушения гуморального звена иммунитета проявлялись повышением уровня IgM у 60% женщин и снижением содержания

В-лимфоцитов CD19+ у 20%. В фагоцитарном звене иммунитета отмечено снижение фагоцитарной активности за счет захвата у 40% женщин и за счет переваривания у 20%.

При определении маркеров только к одному из оппортунистических заболеваний регистрировались отклонения показателей клеточного звена иммунитета в виде изолированного повышения HLA-DR у 50% пациенток; в гуморальном звене отмечалось повышение IgM у 37,5% и снижение CD19+ у 25%. Изменения в фагоцитарном звене иммунитета проявлялись нарушениями фагоцитарной активности за счет снижения переваривания у 25% женщин и стимулированного фагоцитоза у 62,5%.

При сравнении средних значений иммунологических показателей в группах с различным сочетанием персистирующих оппортунистических инфекций установлены достоверные различия между показателями I, II и III групп (табл. 4). В группах I и II достоверно чаще по сравнению с группой III регистрировались отклонения в клеточном звене иммунитета в виде повышенного содержания Т-цитотоксических CD8+ клеток, NK-клеток CD16+, CD56+, активированных Т-лимфоцитов (CD25+), наблюдалось снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+.

Выявленные изменения показателей иммунного статуса при персистирующих оппортунистических инфекциях у женщин с бесплодием свидетельствуют о наличии вторичной иммунной недостаточности, что является показанием для включения в состав комплексного лечения иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов.

## Выводы

1. Для женщин с бесплодием, планирующих ЭКО, характерно сочетание персистирующих оппортунистических инфекций герпетической группы: ВПГ и ЦМВ.

2. У 90,5% женщин, планирующих ЭКО, выявляются иммунодефицитные состояния со стороны как клеточного, так и гуморального иммунитета: характерны увеличение содержания HLA-DR, снижение CD19+ клеток. При первичном бесплодии изменения клеточного иммунитета значительнее, дополнительно отмечается уменьшение ИРИ, повышение содержания CD8+, CD25+, IgM.

3. Дисбаланс иммунной системы более выражен у женщин с персистенцией маркеров нескольких оппортунистических инфекций и проявляется отклонениями в клеточном звене иммунитета: увеличением содержания CD8+, NK-клеток CD16+, CD56+, CD25+, снижением ИРИ.

4. При подготовке к ЭКО в план обследования

женщин с первичным бесплодием и наличием маркеров нескольких оппортунистических инфекций целесообразно включать обследование иммунного статуса с целью проведения последующей иммунокоррекции.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность главному врачу БАГК ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России д.м.н. В.А. Крутовой за помощь в организации сбора данных при написании статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. *Беременность и роды после экстракорпорального оплодотворения: особенности течения. Электронный медицинский журнал «Врач-аспирант». 2013; [5.3 (60)]: 467–73.*
- Сидельникова В.М. *Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.*
- Рустамова М.С., Раджабова С.А. Планирование беременности у женщин с синдромом потери беременности при цитомегаловирусной инфекции. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2011; 4: 39–44.*
- Джидидзе Э.К., Аршба И.М. Значение урогенитальных инфекций для патологии беременности и родов в эксперименте. *Инфекция и иммунитет. 2011; 2 (1): 185–8.*
- Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / Под ред. М.Т. Абидова. Нальчик; 2010.*
- Левкович М.А., Линде В.А., Нефедова Д.Д. Роль про- и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока. *Российский иммунологический журнал. 2015; 9 (3): 125.*
- Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Цатурян Л.Д., Бердичевская Е.М. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 186.*
- Рюмин Д.В., Савельева Е.М. Особенности иммунного статуса у больных смешанными урогенитальными инфекциями и возможности его коррекции. *Практическая медицина. 2013; 1–4 (73): 42–5.*
- Колесникова Е.В., Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Цитокиновый профиль крови беременных с различными вариантами течения хронической фетоплацентарной недостаточности и их новорожденных. *Российский иммунологический журнал, 2014; 8 [1 (17)]: 61–6.*
- Авдеева М.Г., Бондаренко И.Н., Еремина Г.А., Кончакова А.А., Коваленко Е.Е., Метальников А.М. и др. Иммуноцитохимические критерии прогноза течения беременности на фоне хронического приобретенного токсоплазмоза. В кн.: *Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней. Материалы VII Российского съезда инфекционистов. Нижний Новгород; 2006: 239.*
- Козлова С.Н., Микушина Ю.М. Герпесвирусная урогенитальная инфекция беременных как прогностический фактор в развитии полиорганной патологии потомства. *Уральский медицинский журнал. 2013; 6 (111): 29–36.*
- Шевченко Е.А., Артифесова А.А., Успенская О.А. Роль урогенитальной инфекции в механизме развития бесплодия. *Современные технологии в медицине. 2011; 2: 118–9.*

13. Кончакова А.А., Авдеева М.Г., Кулбужева М.И. Пример лечения острого приобретенного токсоплазмоза на фоне беременности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 2 (21): 99–102.
14. Кончакова А.А., Авдеева М.Г. *Токсоплазмоз: прошлое и настоящее (вопросы диагностики и лечения)*. Краснодар; 2014.
15. Гюльмамедова И.Д., Назар О.В., Ильин И.Е., Бойкова И.Н., Гюльмамедова Е.А. Роль иммунологического фактора у женщин с неэффективными циклами IVF-ET в анамнезе. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010; 9–10 (38): 10–3.
16. Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Реук Н.С. Изменения иммунного статуса у больных токсоплазмозом. *Успехи современного естествознания*. 2007; (7): 39.
17. Авдеева М.Г., Кончакова А.А. Клиническое значение иммуноцитохимических показателей у больных токсоплазмозом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; (2): 52–4.

## REFERENCES

1. Ismailova M.K., Mehdiyeva Yu.D. Pregnancy and childbirth after in vitro fertilization: the features of the current. *Elektronnyy meditsinskiy zhurnal «Vrach-aspirant»*. 2013; [5.3 (60)]: 467–73. (in Russian)
2. Sidel'nikova V.M. *Miscarriage of Pregnancy: A Guide for Practicing Doctors*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. (in Russian)
3. Rustamova M.S., Radzhabova S.A. Planning pregnancy in women with pregnancy loss syndrome with cytomegalovirus infection. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2011; 4: 39–44. (in Russian)
4. Dzhikidze E.K., Arshba I.M. The importance of urogenital infections for the pathology of pregnancy and childbirth in the experiment. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 2 (1): 185–8. (in Russian)
5. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infectious Process and Systemic Inflammatory Response / Ed. M.T. Abidov. Nal'chik*; 2010. (in Russian)
6. Levkovich M.A., Linde V.A., Nefedova D.D. The role of pro and anti-inflammatory cytokines and polymorphism of their genes when miscarriage of an early pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9 (3): 125. (in Russian)
7. Levkovich M.A., Nefedova D.D., Tsaturyan L.D., Berdichevskaya E.M. Immunological aspects of the problem of miscarriage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 186. (in Russian)
8. Ryumin D.V., Savel'eva E.M. Features of the immune status in patients with mixed urogenital infections and the possibility of its correction. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 1–4 (73): 42–5. (in Russian)
9. Kolesnikova E.V., Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V. Cytokine blood profile of pregnant women with different variants of the course of chronic fetoplacental insufficiency and their newborns. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2014; 8 [1 (17)]: 61–6. (in Russian)
10. Avdeeva M.G., Bondarenko I.N., Eremina G.A., Konchakova A.A., Kovalenko E.E., Metalnikov A.M. et al. Immunocytochemical criteria for predicting the course of pregnancy against a background of chronic acquired toxoplasmosis. In: *New Technologies in the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases. Materials of the VII Russian Congress of Infectious Diseases. [Materialy VII Rossiyskogo s'ezda infektionistov]*. Nizhniy Novgorod; 2006: 239. (in Russian)
11. Kozlova S.N., Mikushina Yu.M. Herpesviral urogenital infection of pregnant women as a prognostic factor in the development of multi-organ pathology of offspring. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 6 (111): 29–36. (in Russian)
12. Shevchenko E.A., Artifeksova A.A., Uspenskaya O.A. The role of urogenital infection in the mechanism of infertility. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; 2: 118–9. (in Russian)
13. Konchakova A.A., Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I. An example of treatment of acute acquired toxoplasmosis in pregnancy. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*, 2016; 2 (21): 99–102. (in Russian)
14. Konchakova A.A., Avdeeva M.G. *Toxoplasmosis: Past and Present (Diagnosis and Treatment)*. Krasnodar; 2014. (in Russian)
15. Gyul'mamedova I.D., Nazar O.V., Il'in I.E., Boykova I.N., Gyul'mamedova E.A. The role of the immunological factor in women with ineffective cycles of IVF-ET in the anamnesis. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2010; 9–10 (38): 10–3. (in Russian)
16. Avdeeva M.G., Konchakova A.A., Reuk N.S. Changes in the immune status in patients with toxoplasmosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007; (7): 39. (in Russian)
17. Avdeeva M.G., Konchakova A.A. Clinical significance of immune-cytochemical indices in patients with toxoplasmosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2008; (2): 52–4. (in Russian)

Поступила 02.05.2017

Принята в печать 20.07.2017

## Сведения об авторах:

**Кончакова Анна Александровна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Котова Наталья Валерьевна**, врач-иммунолог ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края; **Полянский Алексей Владимирович**, канд. мед. наук доцент каф. педиатрии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Кононенко Татьяна Сергеевна**, клинический ординатор каф. акушерства гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Коркмазова Алина Муратовна**, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: [alina\\_09\\_94@bk.ru](mailto:alina_09_94@bk.ru)