

Particularitățile imunologice locale la femeile cu infertilitate tuboperitoneală

E. Camiș, N. Sorici, V. Moșin

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Chișinău

Features of Local Immunity in Women with Tubo-Peritoneal Sterility

A study of women with tubo-peritoneal sterility demonstrated that local immunity (peritoneal liquid) negatively affects the spermatozoid's mobility and its consequent ability to fertilize the egg. Peritoneal liquid was studied in 110 women with tubo-peritoneal sterility and in 120 fertile women, and in infertile women was shown to create an unfavourable microhabitat characterized by T-cellular-immunodeficiency system, and B-lymphocytosis.

Key words: tubo-peritoneal sterility, local immunity.

Особенности локального иммунитета у женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей локального (перитонеальной жидкости) иммунитета у женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием. На основании исследований перитонеальной жидкости у 110 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием и у 120 женщин с сохранённой фертильностью, было установлено, что у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, в отличие от пациенток с нормальной репродуктивной функцией, выявляются существенные нарушения локального (перитонеальной жидкости) иммунитета: Т-клеточный иммунодефицит, нарушение физиологического иммунорегуляторного баланса, В-лимфоцитоз.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, локальный иммунитет.

Actualitatea temei

Modificările care apar la nivelul sistemului imun local în infertilitatea tuboperitoneală constituie un proces cu mecanisme controversate și deocamdată insuficient demonstrate. Studiile efectuate recent au demonstrat că disfuncțiile imune locale favorizează progresia procesului infecțios, cu dezvoltarea modificărilor ireversibile în organele reproductive feminine. Au apărut publicații ce atestă că funcția reproductivă a femeii poate fi alterată de schimbările proprietăților imunologice ale lichidului peritoneal. Astfel, se presupune că un factor important care determină sterilitatea, la femeile cu endometrioza, este creșterea activității macrofagelor peritoneale care inhibă migrația spermatozoizilor și diminuează proprietăților lor de fecundare a oocitelor [1, 4, 6].

În prezent însă rămâne nedeterminat aportul dereglărilor funcționale ale lichidului peritoneal în caz de inflamație pelvină. Aspectele imunologice ale lichidului peritoneal în caz de infertilitate tuboperitoneală de origine inflamatorie, de asemenea, nu sunt elucidate.

Supoziția de bază a cercetărilor efectuate de noi a fost că, în caz de boală inflamatorie pelvină, pe lângă afectarea permeabilității trompelor uterine și formarea procesului adheziv, poate duce și la dereglări imunologice locale, fapt ce împiedică procesul de fecundare a gameților și diminuează șansele de procreare a femeii.

Reieșind din aceste considerente, **scopul prezentului studiu** este determinarea dereglărilor imunologice ale lichidului peritoneal la femeile ce suferă de infertilitate tuboperitoneală.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus au fost supuse unui studiu 230 de persoane care au fost împărțite în două loturi:

lotul I (de bază) – alcătuit din 110 femei, cu sterilitate tuboperitoneală stabilită prin efectuarea laparoscopiei: proces aderențial în bazinul mic, gradul I-II, trompe uterine impermeabile în regiunea ampulară și modificări ale trompelor uterine de tip hidrosalpinx), și lotul II (de control) – 120 de femei, care au fost supuse laparoscopiei pentru sterilizare chirurgicală voluntară.

Divizarea în loturi clinice s-a efectuat luând în considerare rezultatul testului de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal: lotul I a – 35 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție minimă (până la 30%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal; lotul Ib – 43 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție moderată (31-70%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal; lotul Ic – 32 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție severă (71-100%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

La toate pacientele din loturile I și II a fost extras, pe cale laparoscopică, lichidul peritoneal acumulat în perioada ovulației, în spațiul Douglas, care a fost împărțit în două eprubete a câte 4,0 și 2,0 ml, fără anticoagulant și, respectiv, cu anticoagulant (heparină Richter, 20 UI/ml lichid peritoneal).

Statutul imunologic local a fost apreciat prin numărul de leucocite, limfocite (T-limfocite, cu anticorpi monoclonali la CD3; B-limfocite, cu anticorpi monoclonali la CD19; limfocite T-helperi, cu anticorpi monoclonali la CD4; limfocite T-supresoare, cu anticorpi monoclonali la CD8), LTI – raportul dintre numărul total de leucocite și cel al limfocitelor T-totale, și indicele de imunoreglare – Th/Ts.

Toate datele anamnestică, clinice, de laborator și instrumentale au fost supuse unei analize minuțioase. În prelucrarea statistică a materialului s-au calculat valori medii, eroarea deviației standard, criteriul statistic Student („t”), gradul de

veridicitate. Deosebiriile dintre mărimile comparate se considerau statistic veridice în cazul valorilor $p < 0,05$.

Rezultate

Originea și compoziția lichidului peritoneal au fost studiate în anii '80 ai secolului XX. Lichidul peritoneal reprezintă un micromediu specific care este alcătuit în mare măsură din lichidul folicular, exsudatul ovarian, secrețiile peritoneului, trompelor uterine și ale cavității uterine [5, 7].

Pentru a exclude procesul inflamator cronic în acutizare, am studiat numărul de leucocite în lichidul peritoneal la femeile incluse în studiu. Rezultatele obținute au demonstrat că numărul de leucocite în lichidul peritoneal, la pacientele din loturile Ia ($6,65 \pm 0,22 \times 10^9/l$), Ib ($6,04 \pm 1,15 \times 10^9/l$), Ic ($6,44 \pm 0,09 \times 10^9/l$) și de control ($6,58 \pm 0,14 \times 10^9/l$) nu s-a deosebit semnificativ ($p > 0,05$).

La pacientele din lotul Ia, cantitatea de limfocite ($30,37 \pm 1,02\%$ și $1,89 \pm 0,009 \times 10^9/l$) de T-celule ($49,77 \pm 0,83\%$ și $1,48 \pm 0,02 \times 10^9/l$) a fost veridic mai scăzută, decât nivelul de limfocite ($34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$; $p < 0,05$) și al T-limfocitelor ($56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$; $p < 0,05$) la femeile din lotul de control.

Subpopulațiile de T-helperi ($34,76 \pm 0,37\%$ și $0,55 \pm 0,05 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($12,97 \pm 0,9\%$ și $0,25 \pm 0,04 \times 10^9/l$), în acest lot de femei, s-au dovedit a fi mai scăzute, comparativ cu cele ale femeilor cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$ ($p < 0,01$), T-supresoare $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$)).

Concentrația de B-limfocite ($18,96 \pm 0,37\%$ și $0,38 \pm 0,02 \times 10^9/l$) la femeile din lotul Ia a fost similară cu cea atestată la pacientele cu funcția reproductivă neafectată ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,34 \pm 0,01 \times 10^9/l$) ($p > 0,05$) (fig. 1). Indicele de imunoreglare a constituit în lotul Ia $2,68 \pm 0,01$, fiind veridic mai sporit, comparativ cu femeile din lotul II ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,05$).

La pacientele din lotul Ib, indicele de imunoreglare ($3,02 \pm 0,13$) a fost, de asemenea, veridic mai înalt decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,05$). La aceste paciente s-a depistat o insuficiență limfocitară ($29,66 \pm 1,02\%$ și $1,7 \pm 0,09 \times 10^9/l$) și T-limfocitară ($46,56 \pm$

$0,99\%$ și $1,27 \pm 0,04 \times 10^9/l$), confirmată prin indexul T-celular mai sporit ($4,75 \pm 0,19$), în comparație cu femeile din lotul II (limfocite – $34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$, $p < 0,05$; T-limfocite – $56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$, $p < 0,05$ și indexul T-celular – $3,14 \pm 0,15$, $p < 0,01$).

Pe acest fundal al insuficienței limfocitare, s-a constatat o scădere veridică a nivelurilor de T-helperi – ($36,62 \pm 0,92\%$ și $0,65 \pm 0,07 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($12,12 \pm 0,6\%$ și $0,22 \pm 0,04 \times 10^9/l$), comparativ cu cele atestate la pacientele cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi – $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$, $p < 0,05$); T-supresoare – $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$, $p < 0,05$). La pacientele din lotul Ib s-a observat un nivel mai sporit al B-limfocitelor ($23,22 \pm 0,43\%$ și $0,58 \pm 0,01 \times 10^9/l$), în comparație cu cel al femeilor, ale căror funcție reproductivă este neafectată ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,38 \pm 0,01 \times 10^9/l$, $p < 0,05$) (fig. 2).

La pacientele din lotul Ic, indicele de imunoreglare ($3,6 \pm 0,15$) s-a dovedit a fi mai înalt, comparativ cu cel al femeilor din lotul II ($2,46 \pm 0,08$) ($p < 0,01$). Nivelurile de T-helperi ($38,92 \pm 0,46\%$ și $0,66 \pm 0,04 \times 10^9/l$) și de T-supresoare ($10,79 \pm 0,5\%$ și $0,21 \pm 0,05 \times 10^9/l$) au fost veridic mai scăzute decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată

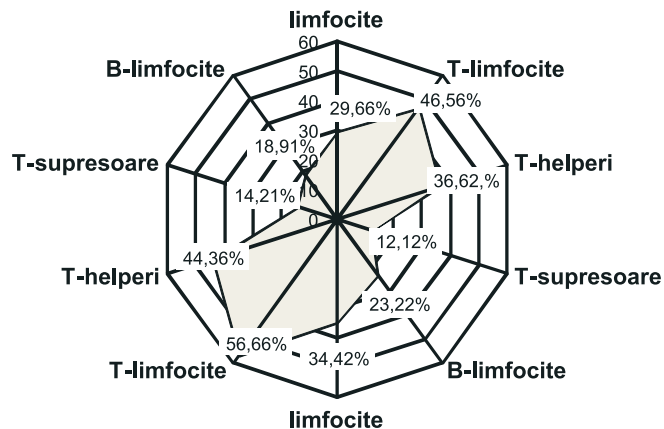


Fig. 2. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ib și II.

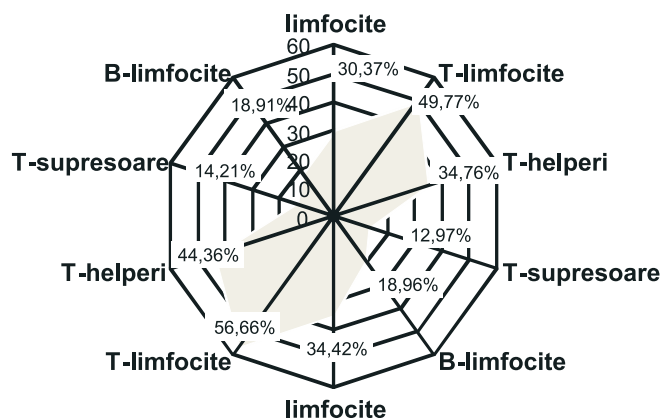


Fig.1. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ia și II.

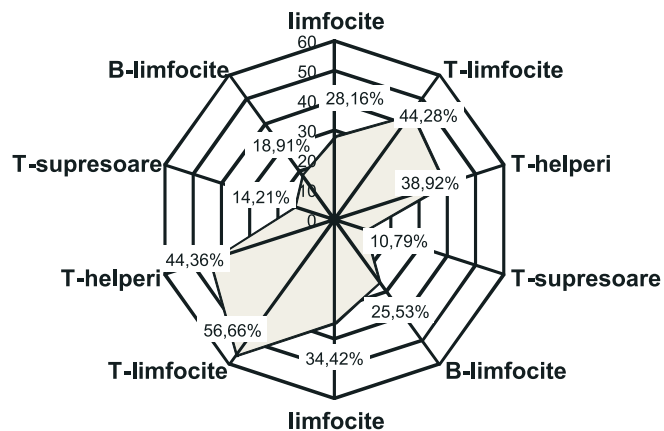


Fig. 3. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai B-limfocitelor în lichidul peritoneal la pacientele din loturile Ic și II.

(T-helperi – $44,36 \pm 0,67\%$ și $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/l$, $p < 0,05$ și T-supresoare – $14,21 \pm 0,19\%$ și $0,37 \pm 0,005 \times 10^9/l$, $p < 0,01$). Numărul de B-limfocite, la pacientele din lotul Ic, a fost mai sporit ($25,53 \pm 0,42\%$ și $1,3 \pm 0,01 \times 10^9/l$), în comparație cu femeile din lotul II ($18,91 \pm 0,36\%$ și $0,39 \times 0,01 \times 10^9/l$, $p < 0,01$).

La pacientele din lotul Ic, precum și la pacientele din loturile Ia și Ib, s-a constatat o insuficiență limfocitară ($28,16 \pm 1,03\%$ și $1,3 \pm 0,002 \times 10^9/l$, $p < 0,05$) și T-limfocitară ($44,28 \pm 1,25\%$ și $1,2 \pm 0,04 \times 10^9/l$) ($p < 0,01$), comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (limfocite – $34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$; T-limfocite – $56,66 \pm 0,87\%$ și $1,68 \pm 0,03 \times 10^9/l$) (fig. 3), care se confirmă prin indicele leuco-T-celular mai sporit ($5,37 \pm 0,21$) comparativ cu femeile din lotul cu funcția reproductivă neafectată ($3,14 \pm 0,15$, $p < 0,05$) (fig. 3).

Discuții

Efectuând analiza imunității celulare și celei umorale, s-a evidențiat un dezechilibru și o stare de dependență celulară în lichidul peritoneal la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată. Fapt confirmat și de datele literaturii de specialitate [8, 9].

Conform unor autori [9], fiziologic, în perioada ovulației are loc o sporire nesemnificativă a nivelului de B-celulele și de T-helperi și o creștere veridică a numărului de T-supresoare, confirmat și de rezultatele studiului nostru. Acești autori [9] au afirmat că, la femeile cu sterilitatea tuboperitoneală în lichidul peritoneal, are loc scăderea neînsemnată a T-celulele. Pe când, conform rezultatelor noastre, această scădere a fost semnificativă la femeile cu infertilitate tuboperitoneală din lotul Ic, comparativ cu pacientele din lotul de control ($p < 0,01$), și nesemnificativă față de femeile din loturile Ia și Ib ($p > 0,05$). În rezultatul cercetărilor efectuate de noi s-a constatat că, la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală nivelul de T-helperi și de T-supresoare din lotul cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor de grad sever în lichidul peritoneal a fost veridic mai scăzut decât cel al femeilor cu funcția reproductivă neafectată (T-helperi ($p < 0,05$) și T-supresoare ($p < 0,01$)), dar față de femeile din loturile cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor, grad mediu și grad minim, această diferență nu a fost statistic concludentă. La pacientele cu sterilitate tuboperitoneală în lichidul peritoneal s-a înregistrat și o creștere autentică a indicelui de imunoreglare, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$), fapt confirmat și de datele Sadykova M. III. și colab. (2002).

Rezultatele studiului nostru corelează cu datele literaturii [6, 9]: gradul de micșorare a activității funcționale a T-celulelor în lichidul peritoneal este direct proporțional cu durata procesului inflamator și a infertilității.

Conform autorilor [9], conținutul de B-celulele nu s-a deosebit la pacientele cu funcția reproductivă neafectată față de femeile cu sterilitate tuboperitoneală. În rezultatul studiului

efectuat de noi, s-a constatat că nivelul de B-limfocite la pacientele din lotul Ic a fost semnificativ mai sporit, comparativ cu femeile din loturile cu funcția reproductivă neafectată ($< 0,01$) și cu inhibiția de migrație a spermatozoizilor de grad minim ($p < 0,05$), și nesemnificativ mai mare versus pacientele cu inhibiția migrației spermatozoizilor de grad mediu ($p > 0,05$).

Este evident că evoluția procesului inflamator cronic, la pacientele cu infertilitate tuboperitoneală, este însoțită de o imunodeficiență secundară care micșorează rezistența organismului la infecții [6, 8, 9]. Astfel, evoluția și rezolvarea procesului inflamator este determinată de starea imună locală.

Concluzii

1. Lichidul peritoneal la femeile cu sterilitate tuboperitoneală suportă modificări imunologice locale exprimate prin: insuficiență limfocitară și T-limfocitară; scădere semnificativă a nivelurilor T-helperi și T-supresoare; sporire autentică a B-limfocitelor, în comparație cu femeile din lotul de control.

2. Cele mai pronunțate dereglări imunologice ale lichidului peritoneal au fost atestate la femeile cu grad sever de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Bibliografie

1. Bruse C., Bergqvist A., Carlstrom K. et al. Fibrinolytic factors in endometriotic tissue, endometrium, peritoneal fluid and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women. *Fertil. Steril.*, 2008; V 70, 821-826.
2. Corchado Gomez A., Hinojosa Cruz J. C. The peritoneal environment physiopathogenesis of endometriosis. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 2007; v. 65, 123-125.
3. Diah El-Mowafi., Umnia El-Hendy., Roshdan Arafa., Wafaa El-Mosalamy., Emad Basiony., El-Sayed Abdel Ghany. Peritoneal fluid mediated embryotoxicity in unexplained infertility. *Fertil. Steril.*, 2007; v. 39, n. 5, 21.
4. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L. et al. Autoimmunity and reproduction. *Fertil. Steril.*, 2007; v. 67, n. 4, 599-609.
5. Алиханова З. М. Биологические свойства перитонеальной жидкости в норме и патологии репродуктивной системы. *Акуш. и гинек.*, 1991; №. 6, 3-6.
6. Посисеева Л. В., Герасимов А. М. Роль перитонеальной жидкости в фертильности женщин. *Сб. науч. тр. „Новые технологии охраны здоровья семьи”*. Иваново, 2007; 108-114.
7. Посисеева Л. В., Герасимов А. М., Шор А. Л. Имунный статус перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом, страдающих бесплодием. *Акуш. и гинек.*, 2006; №. 6, 27-30.
8. Медведев Б. И., Астахова Т. В., Теплова С. Н. и др. Особенности иммунологического гомеостаза у женщин с бесплодием трубно-перитонеального и смешанного генеза. *Акуш. и гинек.*, 2004; №. 2, 28-31.
9. Садыкова М. Ш., Аюпова Ф. М., Калегин А. В., Ким О. Б. Клинико-иммунологические аспекты трубно-перитонеального бесплодия у женщин. *Вестник врача общей практики*, 2002; №. 1, 5-9.

Natalia Sorici, dr., cercetător științific

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală Chișinău, MD-2062, str. Burebista, 82

Tel.: 567931

E-mail: nsorici@yahoo.com

Recepționat 23.11.2009