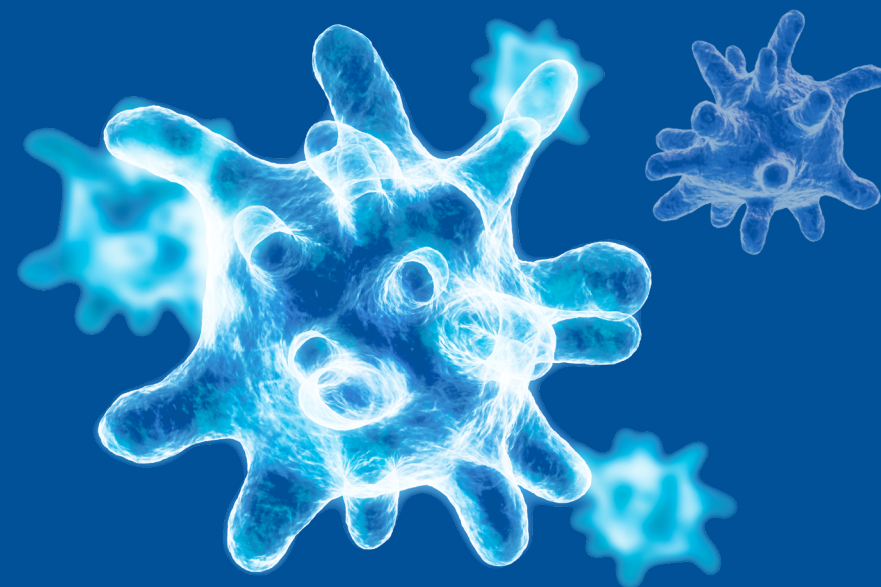


И.А. Храмова

# ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ МАКРОФАГИ И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИН



ISBN 978-5-98301-049-9



Издательство «Медицина ДВ»  
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4  
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: [medicinaDV@mail.ru](mailto:medicinaDV@mail.ru)

Владивосток  
Медицина ДВ  
2015

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Тихоокеанский государственный медицинский университет

**И.А. Храмова**

# **ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ МАКРОФАГИ И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИН**



Владивосток  
Медицина ДВ  
2015

УДК 618.175.618.14-072.1

ББК 57.1.15457.125.6.57.126.6

X89

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета  
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

**Рецензенты:**

**Беседнова Н.Н.** – д.м.н., профессор, академик РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР,  
главный научный сотрудник НИИЭМ СО РАМН

**Кулинич С.И.** – д.м.н., профессор, засл. врач РФ, академик РАЕН,  
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
ГБОУ «Иркутская государственная медицинская академия  
постдипломного образования» Минздрава России

**Храмова, И.А.**

X89 Перитонеальные макрофаги и репродуктивная система женщин :  
монография / И.А. Храмова. – Владивосток : Медицина ДВ, 2015. – 144 с.  
ISBN 978-5-98301-0499

В монографии отражены литературные данные и результаты проведенного  
клинико-экспериментального исследования роли перитонеальных макрофагов и  
их предшественников – моноцитов крови у женщин с бесплодием и при заболе-  
ваниях, наиболее часто приводящих к его развитию. На основании расчета по-  
казателя стабильности лизосомных мембран моноцитов/макрофагов предложен  
новый подход к лечению гинекологических заболеваний, подбору методов кон-  
трацепции и подготовке к ЭКО.

Рекомендована врачам акушерам-гинекологам, иммунологам, цитологам.

УДК 618.175.618.14-072.1

ББК 57.1.15457.125.6.57.126.6

ISBN 978-5-98301-0499

© И.А. Храмова, 2015  
© «Медицина ДВ», 2015

## Список сокращений

АМГ	– антимюллеровский гормон
ВМК	– внутриматочный контрацептив
IL-8	– интерлейкин-8
L <sub>м</sub>	– лизоцим матки
L <sub>общ</sub>	– лизоцим общий
L <sub>секр</sub>	– лизоцим секретированный
L <sub>синт</sub>	– лизоцим синтезированный
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
М	– средняя арифметическая
МЦ	– менструальный цикл
НМЦ	– нарушение менструального цикла
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ПЖ	– перитонеальная жидкость
ПП	– показатель прилипаемости
ПСЛМ	– показатель стабильности лизосомных мембран
СМФ	– система мононуклеарных фагоцитов
ФП	– фагоцитарный показатель
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ФЧ	– фагоцитарное число
Ц <sub>АМФ</sub>	– циклический аденозинмонофосфат
Ц <sub>ГМФ</sub>	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
m	– ошибка средней арифметической
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение

# Введение

Репродуктивное здоровье женщин – важнейший интегральный показатель страны, индикатор ее потенциальных возможностей. Актуальность проблемы женского репродуктивного здоровья в настоящее время обусловлена низким уровнем рождаемости, высокой гинекологической заболеваемостью и возросшим числом бесплодных браков, в том числе, вызванных бесплодием неясного генеза. Репродуктивная система женщины очень лабильна. Она связана с воздействием как внешних, так и внутренних факторов на женский организм. Значительное количество исследований посвящено связи репродуктивной системы с нервной и эндокринной системами [166]. Несомненная роль в формировании и функционировании репродуктивной системы отводится иммунной системе, и в области иммунологии репродукции ведутся активные исследования [53,152;167]. Меняются взгляды, концепции в зависимости от открытия новых функций и механизмов работы репродуктивной и иммунной систем организма. Многолетний опыт лечения женщин с воспалительными заболеваниями половых органов, нарушениями менструального цикла и различными формами бесплодия показал, что репродуктивная функция восстанавливается в том случае, когда в процесс включается макрофагальное звено иммунной системы.

В монографии представлены литературные данные и результаты собственных клинико-экспериментальных исследований роли перитонеальных макрофагов и их предшественников – моноцитов крови – в функционировании репродуктивной системы здоровых женщин, женщин с бесплодием и с заболеваниями, часто приводящими к его развитию. Сделаны попытки обоснования перспективности оценки функционирования макрофагальных клеток во взаимосвязи с их секреторно-синтетической активностью, стабильностью лизосомных мембран у здоровых женщин и при нарушении процесса репродукции.

Полученные мною и сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии ТГМУ материалы свидетельствуют о наличии корреляцион-

ной связи морфофункциональных свойств моноцитов/макрофагов с концентрацией половых стероидов и гонадотропных гормонов в сыворотке крови женщин. При этом установлено, что характер изменений макрофагальных клеток при разных заболеваниях женской репродуктивной системы не идентичен, а порой имеет противоположную направленность. Кроме того, изложенные данные об изменении морфофункциональной активности макрофагальных клеток при бесплодии позволяют предположить, что эти изменения наступают (во всяком случае, частично) еще до выхода моноцитов из кровеносного русла.

На основании расчета количества секретированного и синтезированного макрофагальными клетками лизоцима, показателя стабильности их лизосомных мембран предложен новый подход к диагностике нарушений репродуктивной системы женщин, подбору методов контрацепции и подготовке к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО).

Монография рекомендована врачам акушерам-гинекологами, иммунологами, цитологами.

## Глава 1

# Репродуктивное здоровье женщин

### 1.1. Причины нарушения репродуктивного здоровья женщин

Репродуктивное здоровье, по определению ВОЗ, – состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функции и процессов, включая воспроизводство [137].

Исследование репродуктивного здоровья проведено в соответствии с «Концепцией охраны репродуктивного здоровья населения России», принятой в 2000 г. и поднимающей проблему от сугубо профессиональных интересов до социального и государственного уровней. Приходится констатировать, что сегодня негативные тенденции ухудшения репродуктивного здоровья россиян сохраняются [111].

Неблагоприятными особенностями состояния репродуктивного здоровья населения современной России является снижение рождаемости, омоложение контингента больных и возрастание заболеваний женских половых органов [167, 203]. В ситуации экологического неблагополучия повышается риск гестационных осложнений, рождения маловесных детей, невынашивания беременности [49]. Приходится констатировать, что в активную фазу репродукции в настоящее время вступает популяция женщин, имеющих серьезные проблемы с репродуктивным здоровьем.

В процессе исследования выявлены однотипные нарушения репродуктивного здоровья женщин разных регионов России: это – воспалительные процессы органов малого таза (51,9-90,0%); дисбиоз влагалищного биотопа (20,8-88,6%); спаечный процесс в малом тазу, бесплодие, гормональный дисбаланс с нарушением менструального цикла (51,2-67,4%) [167].

Репродуктивное здоровье, как составная часть индивидуального здоровья человека, формируется на ранних этапах эмбриогенеза, завершается в период полового созревания и реализуется при половом созревании нормальным детородным циклом, включающим зачатие, вынашивание плода и рождение здорового ребенка [75].

Одной из составляющих репродуктивного здоровья женщин является материнская смертность. Среди причин материнской смертности на первом месте стоят кровотечения (17%), далее следуют аборт (16,8%), экстрагенитальные заболевания (15,4%), гестоз (12,7%), эмболия (9,5%), внематочная беременность (5,7%), сепсис (3,8%), осложнения анестезии (2,4%). Группа других факторов составляет 16,7% [175]. Снижение материнской смертности зависит от многих обстоятельств и, прежде всего, определяется приоритетным планированием семьи, рациональным государственным отношением к проблеме семьи, современными биомедицинскими технологиями репродуктивной перинатальной медицины [25, 93, 99, 106].

Одним из важнейших условий нарушения репродуктивного здоровья населения является бесплодие различного генеза. Этой проблеме в научно-медицинских исследованиях уделяется все большее внимание [9, 13, 50, 111, 128, 129].

По данным ВОЗ, наиболее распространенные формы бесплодия: трубно-перитонеальная (50-60%), эндометриоз (40-60%), эндокринные нарушения (15-20%), сочетание двух и более форм (60-70%). Серьезными причинами, вызывающими развитие женского бесплодия, могут быть воспалительные (особенно инфекционной природы) и опухолевые заболевания репродуктивной системы [74, 159, 299, 322].

Воспалительные заболевания приводят к спаечным процессам, нарушению проходимости маточных труб для яйцеклетки и сперматозоидов и формированию, прежде всего, трубно-перитонеального бесплодия [139, 218, 280].

Одной из частых причин воспалительных заболеваний органов малого таза становится аборт. После одного аборта эти осложнения возникают у 16% женщин, а после 3 абортов и более – у 100% [140, 141].

Трубно-перитонеальная форма бесплодия часто развивается после перенесенных в детском возрасте операций по поводу аппендицита с ограниченным и общим перитонитом, абсцессом дугласового пространства. По данным В.В. Подкаменева с соавт. [160], она колеблется от 3,9 до 20%.



Воспалительные заболевания нижних и верхних отделов половых путей, приводящих к бесплодию, вызывают урогенитальные инфекции [76, 128, 172].

Другой значимой причиной женского бесплодия после воспалительных заболеваний матки и придатков является эндометриоз [112, 236], рассматриваемый как дисгормональное иммунозависимое заболевание.

Репродуктивное здоровье определяется физическим развитием и созреванием всех систем организма, в том числе и эндокринной. Критерием развития последней у девочек и женщин может быть становление нормального менструального цикла и его физиологическое функционирование. Нарушение менструального цикла, определяемое качественно-количественными соотношениями в эндокринной системе, приводит к расстройству репродуктивного здоровья и развитию эндокринного бесплодия. Симптомокомплекс, определяющий гормональные изменения в организме женщины и в конечном итоге эндокринное бесплодие, был впервые описан в 1935 году И. Штейном и М. Левенталем как синдром склерокистозных яичников. В настоящее время он называется синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и проявляется гетерогенной патологией, характеризующейся нарушением гонадотропной функции гипофиза, хронической ановуляцией, гиперандрогемией, олигоменореей, ожирением и бесплодием [51, 179, 324]. Эндокринное бесплодие занимает 3-е место в структуре женского бесплодия [95, 104, 143, 300].

В нарушении менструального цикла и развитии эндокринного бесплодия большую роль играет гиперпролактинемия, встречающаяся у гинекологических больных в 11-47% случаев [19, 138]. При гиперпролактинемии, возникающей от повреждения ножки гипофиза, аденоме гипофиза, возникает синдром аменореи-галактореи, происходит нарушение менструального цикла с развитием в 84% хронической ановуляции и в 16% – разлад лютеиновой фазы при сохраненном ритме менструации или олигоменореи [59, 217, 243, 265, 275, 297].

В индукции фолликулогенеза основную роль играют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), адекватная продукция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и антимюллеровского гормона (АМГ), являющегося представителем семейства трансформирующих факторов роста и несущего ответственность за переход покоящихся премордиальных фолликулов в фазу активного роста. Дисбаланс в соотношении этих гормонов приводит к нарушению фолликулярной фазы менструального цикла с развитием эндокринного бесплодия.

В программах экстракорпорального оплодотворения важное значение уделяется лютеинизирующему гормону при контролируемой суперовуляции гонадотропинами [32, 88, 235, 247, 260, 314].

Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла приводит к нарушению структурно-функциональной зрелости эндометрия и развитию бесплодия [144]. При этом наблюдается разбалансированность половых гормонов, изменения секреторной фазы маточного цикла, нарушение рецепторов к гормонам в эндометрии [22, 158, 169, 240, 241, 312].

Фактором риска в формировании эндокринного бесплодия у женщин являются клещевые нейроинфекции из-за вовлечения в патологический процесс диэнцефальной области, играющей первостепенную роль в регуляции менструального цикла [148].

Нарушение репродуктивного здоровья и его неблагоприятные последствия, в частности иммунное бесплодие, могут быть связаны с иммунопатологией [13]. Иммунологическая форма бесплодия, обусловленная образованием у женщин антиспермальных антител в цервикальном канале (шеечное бесплодие), составляет 2-5% в структуре женского бесплодия [82].

Весьма важной акушерско-гинекологической и общепатологической проблемой является так называемое бесплодие неясного генеза. Как пишут Г.Т. Сухих и А.В. Ванько, у 11-15% бесплодных супружеских пар в нашей стране даже при современном уровне диагностики невозможно обнаружить патологические отклонения [189]. Благодаря современным успехам молекулярной и клеточной биологии процент таких пациентов снизился за счет выделения группы с иммунологическим бесплодием. В настоящее время, по данным Т.А. Федоровой, развитие бесплодия неясного генеза составляет в среднем 2,5% среди прочих форм бесплодия и возникает у супружеских пар на фоне полного благополучия в отношении репродуктивного здоровья: женщины имеют регулярный менструальный овуляторный цикл, проходимость маточных труб, исключенную при лапароскопии патологию органов малого таза, фертильную мужскую сперму, положительный посткоитальный тест. На основании углубленных обследований автор, предположительно, связывает данную патологию с отклонениями в состоянии эндометрия [205].

Как видно из вышесказанного, проблема репродуктивного здоровья высокоактуальна в социальном и медико-биологическом аспекте, многогранна и многопрофильна. Поэтому целесообразно проводить дальнейшие исследования.