

УДК 618.11:618.177]:612.017.1

Р.Г.Гафійчук

ФУНКЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ СИНДРОМІ ВИСНАЖЕНИХ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМНаціональна академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика,
Український державний інститут репродуктології

Резюме. У жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників спостерігаються зміни імунного статусу за типом вторинного імунодефіцитного стану. Проведено вивчення функції імунної системи в обстежених жінок після комплексного лікування. Імуномодельююча дія комплексного лікування сприятливо впливає на показники системного імунітету, а саме: збільшується загальне число Т- та В- лімфоцитів, імунорегулятор-

ний індекс та зменшується концентрація циркулюючих імунних комплексів. Застосування комплексної імуномодельюючої терапії для корекції виявлених змін призводить до нормалізації функції імунної системи.

Ключові слова: синдром виснажених яєчників, імунний статус, імуномодулятори.

Вступ. Синдром виснажених яєчників (СВЯ) характеризується фолікулярним типом недостатності, за якого рецептори яєчника є нечутливими до дії гонадотропних гормонів та розвивається в жінок після 35 років. СВЯ проявляється первинною або вторинною аменореєю, безпліддям, фізіологічним розвитком вторинних статевих ознак, макро- та мікронезміненими яєчниками на тлі підвищеного рівня гонадотропних гормонів у крові та діагностується із частотою 1-11 % випадків серед усіх форм аменореї. Розвиток СВЯ зумовлений цілою низкою механізмів патогенезу, включаючи хромосомні, генетичні, автоімунні, метаболічні (галактоземія), інфекційні (свинка) та ятрогенні (онкотерапія) чинники. Для значної частини випадків причину встановити неможливо, у той же час до 30% випадків можуть мати автоімунну.

Мета дослідження. Вивчити показники імунного статусу при синдромі виснажених яєчників у жінок із безпліддям.

Матеріал і методи. Обстежено 90 жінок із різними формами безпліддя віком від 22 до 45 років. Основну групу сформовано із 60 жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників, контрольну – 30 із безпліддям трубного походження. Основну групу в подальшому розподілено на дві підгрупи: I – 30 жінок, яким призначено традиційний комплекс лікувальних заходів; II – 30 жінок, для яких застосовувався запропонований нами лікувальний комплекс. Запропонована лікувальна тактика полягала в застосуванні рекомбінантного фолікулостимулювального гормону з 2-3-го дня менструального циклу в дозі 150-200 МО під контролем УЗД до досягнення діаметра більше 10 мм трьох фолікулів, необхідно далі зменшувати дозу препарату або вводити його через день до овуляції. У даному лікувальному комплексі також застосовують антигомотоксичний препарат енгістол сублінгвально по 1 табл. 3 рази на день упродовж 14 днів із повторним курсом через 7 днів.

Функціональний стан системи імунітету оцінювали шляхом забарвлення клітин в імунофлуоресцентному тесті, використовуючи моноклона-

льні антитіла (МАТ) до детекторних структур мембран СД3⁺, СД4⁺, СД8⁺, СД16⁺, СД22⁺ виробництва ЗАТ "Сорбент-сервіс" (м. Москва). Рівень сироваткових імуноглобулінів класів М, G, А (г/л) визначали за допомогою тест-системи «Ф-8612. IgM, IgG, IgA – ІФА. Бест-стріп» (Росія). Визначали імуноглобуліновий індекс (ІІІ), вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Результати дослідження та їх обговорення.

У жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників стан імунної системи за цілим рядом показників мав виражені розходження порівняно з контрольною групою.

У жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників, яким призначено традиційний комплекс лікувальних заходів, кількість лейкоцитів знижена на 34 % порівняно з контролем ($6,81 \pm 0,02$ і $7,04 \pm 0,02 \times 10^9$ /л відповідно, $p < 0,05$). У II підгрупі жінок із безпліддям, яким призначено альтернативний комплекс лікувальних заходів, кількість лейкоцитів відповідала показнику контрольної групи ($7,1 \pm 0,02 \times 10^9$ /л і $7,04 \pm 0,02 \times 10^9$ /л відповідно).

Вірогідної різниці у відсотковому вмісті лімфоцитів у жінок усіх груп не відзначено ($28,12 \pm 1,04$ % у I групі, $24,21 \pm 1,02$ % у II групі і $25,9 \pm 1,14$ % у контролі).

При оцінці субпопуляційного складу Т-клітин привертає увагу ряд моментів. Рівень СД3⁺-клітин (загальної кількості Т-лімфоцитів) знижувався до $48,02 \pm 1,34$ % у жінок I підгрупи, а в II підгрупі він також був нижчим від показника контрольної групи ($49,25 \pm 1,57$ – у II підгрупі і $58,3 \pm 1,4$ % у контролі). У регуляторній ланці Т-клітин виявлені істотні зміни порівняно з контролем. Встановлено підвищення абсолютних і відносних показників Т-хелперів у II групі порівняно з контролем (I група – $31,75 \pm 1,34$ %, II група – $27,95 \pm 1,48$ %, у контролі – $28,20 \pm 1,30$). Але при цьому встановлена чітка тенденція зміни у бік зниження концентрації Т-супресорів (СД8⁺-клітин). Прогресуюче зменшення субпопуляції Т-супресорів, виявлене в I підгрупі, свідчить, на наш погляд, про збільшення автоагресії і підвищення ізосенсибілізації.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки системного імунітету в обстежених груп

Досліджувані показники	Групи обстежених			p
	I група (n=30) M±m	II група (n=30) M±m	Контрольна група (n=30) M±m	
Лейкоцити ×10 ⁹ /л	6,81±0,02	7,1±0,01	7,04±0,02	>0,05
Лімфоцити×10 ⁹ /л %	2,04±0,04 28,11±1,04	1,84±0,05 24,28±1,02	1,80±0,06 25,90±1,14	>0,05
популяції та субпопуляції лімфоцитів				
CD3 ⁺ ×10 ⁹ /л %	0,43±0,02 48,02±1,34*	1,01±0,17 49,25±1,57*	1,1±0,06 58,3±1,4	>0,05
CD4 ⁺ ×10 ⁹ /л %	0,73±0,01 31,75±1,34*	0,48±0,03 27,95±1,48	0,5±0,04 28,20±1,30	>0,05
CD8 ⁺ ×10 ⁹ /л %	0,23±0,04 21,60±1,20*	0,46±0,03 26,14±1,37	0,49±0,01 27,1±1,4	>0,05
CD16 ⁺ ×10 ⁹ /л %	0,28±0,03 14,02±1,24*	0,17±0,01 10,72±1,01	0,19±0,01 9,42±1,03	>0,05
CD22 ⁺ ×10 ⁹ /л %	0,21±0,02 12,93±1,01*	0,17±0,07 10,04±0,87	0,16±0,05 8,41±0,72	>0,05
О-клітини %	25,03±1,03	29,65±1,01	23,9±1,24	>0,05
ІРІ	1,47	1,07	1,04	>0,05
Т/В %	3,71±0,31	4,91±0,20	6,9±0,21	>0,05

Примітка. * – (p<0,05) вірогідно порівняно з контрольною групою

Таблиця 2

Стан гуморальної ланки імунітету в обстежених групах жінок

Досліджувані показники	Групи обстежених			p
	I група (n=30)	II група (n=30)	Контрольна група (n=30)	
Автоімунні лімфоцитотоксичні антитіла, %	16,48±1,30	13,96±1,22	12,58±1,05	>0,05
Загальні ЦІК, ум.од. %	126,8±4,1 100	108,7±3,04 100	91,9±3,2 100	>0,05
Дрібномолекулярні ЦІК, ум. од. %	68,9±2,4 58,29±2,2	58,74±1,7 53,76±3,2	53,09±2,9 54,69±2,7	>0,05
Великомолекулярні ЦІК, ум.од. %	52,7±2,7 51,8±2,5	48,5±2,3 44,9±1,4	40,57±1,9 42,8±0,4	>0,05
Константа, §	1,2	1,2	1,27±0,02	>0,05
С3-компонент системи комплементу	26,65±0,8	25,86±0,9	46,78±0,07	>0,05
IgM, г/л	1,56±0,11	1,19±0,12	1,09±0,32	>0,05
IgG, г/л	10,28±0,75	11,04±0,89	13,49±0,56	>0,05
IgA, г/л	2,89±0,14	1,87±0,05	1,83±0,06	>0,05
ІГІ (G/M) г/л	6,48±0,12	9,07±0,20	11,76±0,28	>0,05

Примітка. * – (p<0,05) вірогідно порівняно з контрольною групою

За рахунок зниження вмісту Т-супресорів відбулося вірогідне збільшення ІРІ (СД4⁺/СД8⁺), особливо воно виражене в І підгрупі – 1,46 %. Даний факт є цілком логічним, тому що однією з головних причин розвитку всього спектра аутоімунних захворювань є зниження активності супресорної ланки системного імунітету. Отримані результати свідчать про зміни ІРІ, відповідають уявленням про те, що його підвищення порівняно з контролем є характерною ознакою безпліддя.

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає визначення особливої форми лімфоцитів ПК (NK) (СД16⁺-клітин) – окремих класів імунотоксичних клітин, що належать до О-лімфоцитів. Ці клітини здатні проникати в мембрану клітин-мішеней, у результаті полімеризації утворювати мембраностабілізуювальний комплекс, викликаючи незалежний від антитіл і комплементу лізис зазначених клітин, що відіграє важливу роль у патогенезі аутоімунних станів.

У нашому дослідженні спостерігалось значне підвищення активності ПК, особливо в І групі, порівняно з таким у контролі: (14,02±1,24 % – у І групі і 9,42±1,03 % – у контролі відповідно, p<0,05). Висока активність ПК в обстежених жінок деякою мірою свідчить про розвиток реакції трансплантаційного імунітету й може сприяти перериванню бажаної вагітності. Таким чином, висока активність СД16⁺-клітин вказує на порушення механізмів імунологічної толерантності з активацією клітинно-опосередкованих імунних реакцій і може складати одну з патогенетичних ланок безпліддя.

Важливою роллю СД16⁺-клітин є регуляція діяльності В-лімфоцитів (СД22⁺-клітин), що в наших дослідженнях пояснено зростанням активності останніх у всіх жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників (12,93±1,01 % – у І групі; 10,07±0,87 % – у ІІ групі і 8,41±0,72 % – у контролі відповідно, p<0,05). Збільшення вмісту В-лімфоцитів є відображенням процесу активації продукції аутоантитіл до субстанцій плодового

яйця. Прогресуюче зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (СД3⁺-клітин) і підвищення концентрації В-лімфоцитів (СД22⁺-клітин) характеризується істотними зменшеннями значення Т/В – індексу у всіх жінок із безпліддям. Вивчення взаємозв'язку між параметрами імунітету дозволило виявити ознаки імунного дисбалансу, ранньої імунодепресії в жінок із безпліддям І підгрупи.

Стан гуморальної ланки імунітету в перерахованих вище груп жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників подано в таблиці 2.

Як видно з табл. 2, концентрація ІgА вірогідно збільшувалася в жінок І підгрупи – до 2,98±0,14 г/л, порівняно з контролем – 1,85±0,06 г/л (p<0,05). У ІІ підгрупі – показник концентрації ІgА відповідав показнику контрольної групи (1,89±0,05 г/л і 1,85±0,06 г/л).

Збільшення вмісту ІgА розглядається нами як компенсаторна реакція внаслідок змін, що відбуваються в гуморальній ланці імунітету.

Зростання концентрації ІgМ порівняно з контролем відбувається в усіх основних групах (p<0,05). У жінок І підгрупи 1,57±0,11 г/л, а в ІІ підгрупі – 1,21±0,12 г/л, у контролі – 1,14±0,32 г/л відповідно, p<0,05. Наростання рівня ІgМ може свідчити про підвищене утворення аутоантитіл внаслідок зменшення концентрації, що обмежує вироблення ними Т-супресорів і активацію сенсибілізації лімфоцитів [1, 6, 7].

Найбільшим коливанням піддається вміст ІgG, що знижений у жінок двох підгруп порівняно з контролем на 20,0–30,0%. Саме за рахунок зменшення концентрації ІgG у жінок І підгрупи в 1,8 рази знижувався ІГІ.

Зниження концентрації ІgG в обстежених жінок можна пояснити процесом утворення імунних комплексів і підвищенням рівня ЦІК у кровоносному руслі. Рівень ЦІК є одним із критеріїв оцінки імунного статусу організму, що, у свою чергу, свідчить про наявність аутоімунного процесу, корелює з тяжкістю захворювання і відображає стан ретикулоендотеліальної системи.

Таблиця 3

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів в обстежених групах жінок

Досліджувані показники	Групи обстежених жінок			p
	І група (n=30)	ІІ група (n=30)	Контрольна група (n=30)	
Лейкоцити x10 ⁹	9,23±0,51	7,61 ±0,22	7,12±0,34	>0,05
Сегментноядерні нейтрофіли, %	69,57±2,14	70,32±2,43	68,70±2,30	>0,05
Абсолютна кількість нейтрофілів, x10 ⁹ /л	6,30±0,73*	5,61±0,40	4,95±0,30	>0,05
Фагоцитарний індекс, %	73,95±1,15*	76,42±1,24*	89,80±1,24	>0,05
Фагоцитарне число, x10 ⁹ /л	2,56±0,17*	3,10±0,20	3,64±0,27	>0,05
Індекс завершеності фагоцитозу ум. од.	0,69±0,01*	0,89±0,01	0,94±0,02	>0,05

Примітка. * – (p<0,05) вірогідно порівняно з контрольною групою

Крім того, комплекси антиген–антитіло також погіршують функцію T–супресорів. Зіставляючи співвідношення IgG і ЦІК в обстежених жінок ми дійшли висновку, що підвищення ЦІК відбувається за рахунок включення в імунні комплекси переважно IgG [2, 6]. Отримані результати збігаються з дослідженнями інших авторів і вказують на важливу роль імунологічних механізмів у виникненні й розвитку даної патології [1, 2].

Дослідження функціонального стану системи фагоцитозу здійснювали за фагоцитарною активністю нейтрофілів, що складається з поглинальної (фагоцитарний індекс – ФІ і фагоцитарне число – ФЧ) і переварювальної (індекс завершеності фагоцитозу) здатності в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ–тест).

Стан фагоцитарної активності нейтрофілів в обстежених жінок наведено в таблиці 3.

Отримано знижений відсоток фагоцитувальних клітин серед загальної популяції (ФІ) і, крім того, було зниження здатності кожного фагоцитувального нейтрофіла поглинати тест-частки (ФЧ).

Вірогідне зниження ФІ і ФЧ виявлено в I підгрупі порівняно з контролем (у I – ФІ – $73,95 \pm 1,15$ %, ФЧ – $2,56 \pm 0,17$ ум. од., у контролі $89,80 \pm 1,24$ і $3,64 \pm 0,27$ ум. од. відповідно, $p < 0,05$). Спостерігається тенденція до пригнічення переварювальної здатності нейтрофілів, зумовленої індексом завершеності фагоцитозу, що в жінок I підгрупи $0,69 \pm 0,01$ ум. од. ($p < 0,05$), у II підгрупі цей показник склав $0,89 \pm 0,01$ ум. од., що відповідало нижній межі показника контрольної групи – $0,94 \pm 0,02$ ум. од.

Висновок

У жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників механізм імунних взаємодій досить складний. Виявлена дисфункція імунної системи і пригнічення активності факторів імунітету, підвищення процесів автоагресії, що підтверджують

наступні показники: висока літична активність ПК; збільшення кількості автоімунних лімфоцитотоксичних антитіл пропорційно варіанту досліджуваної патології; підвищена концентрація циркулюючих імунних комплексів; прогресуюче зростання рівня IgM у сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка ефективності запропонованого лікувального комплексу в жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників.

Література

1. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 557 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г.Лолора-младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана. – М., 2000. – 215 с.
3. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новое направление в лечении женского и мужского бесплодия / В.И.Кулаков, Б.В.Леонов. – М.: Мед. информ. агенство, 2002. – 782 с.
4. Morphological study of fully and partially isolated early human follicles / R.Abir, B.Fisch, S.Nitke [et al.] // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 75. – P. 141-146.
5. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction / C.Betterle, C.Dal Pra, F.Mantero [et al.] // Endocr Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 327-364.
6. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period / V.P.Chernyshov, T.V.Radysh, I.V.Gura [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 46. – P. 220-225.
7. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology / T.Forges, P.Monnier-Barbarino, G.C.Faure [et al.] // Hum Reprod Update. – 2004. – Vol. 10. – P. 163-175.

ФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИНДРОМЕ ИСТОЩЕННЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Р.Г.Гафійчук

Резюме. У женщин с бесплодием при синдроме истощенных яичников наблюдаются изменения иммунного статуса по типу вторичного иммунодефицитного состояния. Проведено изучение функции иммунной системы у обследованных женщин после комплексного лечения. Иммуномодулирующее действие комплексного лечения благоприятно влияет на показатели системного иммунитета, а именно: увеличивается общее число T- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс и уменьшается концентрация циркулирующих иммунных комплексов. Применение комплексной иммуномодулирующей терапии для коррекции выявленных изменений приводит к нормализации функции иммунной системы.

Ключевые слова: синдром истощенных яичников, иммунный статус, иммуномодуляторы.

THE FUNCTION OF THE IMMUNE SYSTEM IN CASE OF THE SYNDROME OF EXHAUSTED OVARIES IN WOMEN WITH STERILITY

R.G.Hafichuk

Abstract. Changes of the immune status after the type of secondary immunodeficiency state are observed in women with sterility with underlying exhausted ovary syndrome. A study of the function of the immune system has been carried

out in the female subjects following multimodality treatment. The immunomodulating action of the multimodality therapy exerts a favourable effect on the parameters of systemic immunity, namely: the total number of T- and B-lymphocytes and the immunoregulatory index increase and the concentration of circulating immune complexes decreases. The usage of multimodality immunomodulating therapy to correcte revealed changes results in a normalization of the function of the immune system.

Key words: exhausted ovary syndrome, immune status, immunoregulator.

P.L.Shpyk National Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv),
Ukrainian State Institute of Reprudoctology (Kyiv)

Рецензент – проф. І.Й.Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 7-11

Надійшла до редакції 17.05.2011 року

© Р.Г.Гафійчук, 2011

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**“Сучасні технології в діагностиці та лікуванні
гастроентерологічних хворих”**

**3-4 листопада 2011 року
м. Дніпропетровськ**

Адреса оргкомітету:

Державна установа “Інститут гастроентерології НАМН України”
проспект газети “Правда”, 96
м. Дніпропетровськ, 49074
тел. (0562) 27-00-84
Українська асоціація гастроентерологів.
Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України