

Вплив плазмаферезу на імунологічні показники у жінок з безплідністю трубного походження при заплідненні *in vitro*

О.М. Юзько¹, О.В. Бакун²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

При дослідженні імунного статусу в жінок з безплідністю, яких включено до програми запліднення *in vitro* (ЗІВ) та яким проводився плазмаферез, відмічено зменшення активності системи комплементу та імунологічного коефіцієнта, поліпшення імунорегуляторної функції Т-лімфоцитів, зростання загального пулу Т-CD3-лімфоцитів за рахунок Т-CD4-лімфоцитів-Т-хелперів/індукторів, що сприяло підвищенню процесів розпізнання та зумовлювало тенденцію до зростання імунорегуляторного індексу. Плазмаферез супроводжується зниженням концентрації ФНП- α й тенденцією до зростання протизапального цитокину (ІЛ-4), що свідчить про зменшення запальної реакції в організмі у жінок з безплідністю трубного походження.

Ключові слова: безплідність, запліднення *in vitro*, плазмаферез, імунна система.

За останні чотири десятиліття зросло розуміння того, що більшість хвороб людини пов'язані, принаймні частково, з розладами імунної системи, яка замість властивої їй функції захисту здоров'я і самого життя організму, допускає саморуйнуючі імунні процеси. Еферентна терапія (плазмаферез) у такому разі носить характер не тільки патогенетичного, але й етіотропного лікування, оскільки виведення із організму токсичної сполуки чи алергена ліквідує джерело захворювання і допомагає достатньо швидко відновити тканинні розлади, якщо ще не виникли незворотні органічні ураження [1, 2, 4].

Метою дослідження було вивчення впливу плазмаферезу на стан імунної системи у жінок із безплідністю, яких включено до програми запліднення *in vitro*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 48 жінок, яких було розподілено на дві групи: I групу склали 38 жінок із безплідністю трубного походження, яким проводилося лікування за традиційною схемою; II групу – 10 пацієнок, які поряд із традиційною схемою підготовки до запліднення отримували сеанси плазмаферезу. Вік жінок I групи складав $28,7 \pm 1,2$, II – $30,1 \pm 1,2$ року, тривалість безплідності – відповідно $6,9 \pm 0,7$ та $7,1 \pm 1,4$ року. Всі пацієнтки були соматично здоровими. Популяційний і субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин крові оцінювали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл [3]. Стан неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту та факторів і механізмів специфічного імунного захисту оцінювали за основними показниками абсолютної та відносної кількості основних імунокомпетентних клітин у периферичній крові.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням критеріїв

Ст'юдента-Фішера. Результати вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Статистичний аналіз отриманих даних у невеликих групах ($n=10$) проводили непараметричними методами за Mann-Whitney.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході досліджень встановлено (табл. 1), що плазмаферез суттєво не впливає на показник фагоцитарної активності, в тому числі на його бактерицидну активність (НСТ-спонтанний і НСТ-стимульований), коефіцієнт активності фагоцитозу та інші показники.

Разом з тим, відмічається позитивна тенденція до зростання захоплюючої ефективності фагоцитуючих клітин за рахунок збільшення титру нормальних антитіл, збільшення потенційної здатності до бактерицидної активності фагоцитуючих клітин та їх резерву, про що свідчить збільшення коефіцієнта активності фагоцитозу на 7%, та імунологічного коефіцієнта.

Таким чином, проведення плазмаферезу сприяє поліпшенню загального стану неспецифічного протиінфекційного захисту організму жінок, які хворіють на безплідність. Плазмаферез не впливав на показники клітинної ланки системного імунітету у жінок з безплідністю (табл. 2).

Таблиця 1

Основні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту

Показники	До проведення плазмаферезу (n=10)	Після проведення плазмаферезу (n=10)	p
0-лімфоцити, %	$33,0 \pm 0,71$	$35,40 \pm 0,69$	$>0,05$
Фагоцитарна активність, %	$6,81 \pm 0,65$	$68,8 \pm 0,75$	$>0,05$
Фагоцитарне число	$4,9 \pm 0,07$	$5,04 \pm 0,05$	$>0,05$
НСТ-спонтанний, %	$9,2 \pm 0,43$	$9,0 \pm 0,2$	$>0,05$
НСТ-стимульований, %	$30,8 \pm 0,75$	$32,4 \pm 0,75$	$>0,05$
Індекс бактерицидної активності фагоцитуючих клітин, %	$21,6 \pm 0,69$	$23,4 \pm 0,58$	$>0,05$
Коефіцієнт активності фагоцитозу	$3,35 \pm 0,47$	$3,60 \pm 0,43$	$>0,05$
Імунологічний коефіцієнт	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$	$>0,05$
Титр нормальних антитіл, СГП	$4,12 \pm 0,12$	$4,34 \pm 0,41$	$>0,05$
Активність системи комплементу, мл	$0,07 \pm 0,004$	$0,76 \pm 0,002$	$>0,05$

ПОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

Б Е С П Л О Д И Е

Таблиця 2

Показники клітинної ланки системного імунітету у обстежених жінок

Обстежені жінки	TCD 3-лімфоцити, %	TCD 4-лімфоцити, %	TCD 8-лімфоцити, %	Імуно-регуляторний індекс
До лікування (n=10)	42,0±1,5	25,3±1,2	16,7±1,4	1,51±0,16
Після лікувального плазмаферезу (n=10)	39,7±1,4	24,5±1,2	14,3±1,2	1,68±0,12
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3

Показники клітинної ланки системного імунітету у обстежених жінок

Обстежені жінки	TCD 3-лімфоцити, %	TCD 4-лімфоцити, %	TCD 8-лімфоцити, %	Імуно-регуляторний індекс
До лікування (n=25)	36,2±1,04	21,84±0,83	14,28±0,50	1,53±0,06
Жінки, яким не проводився плазмаферез (n=25)	36,3±0,97	22,62±0,78	13,71±0,43	1,65±0,07
Жінки, яким проводили плазмаферез (n=10)	39,7±1,4	24,5±1,2	14,3±1,2	1,68±0,12
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 4

Показники гуморальної ланки системного імунітету у обстежених жінок

Показники	До лікування (n=10)	Після лікування плазмафе- резом (n=10)	P
BCD 22-лімфоцити, %	25,0±1,08	24,9±0,65	>0,05
Концентрації IgM, г/л	1,03±0,08	1,08±0,08	>0,05
Концентрації IgG, г/л	18,8±0,20	18,3±0,65	>0,05
Концентрації IgA, г/л	3,52±0,32	3,05±0,41	>0,05
Σ IgM+ IgG+ IgA BCD 22-лімфоцити	0,93±0,04	0,92±0,03	>0,05
IgM/(BCD 22-лімфоцити)	0,04±0,01	0,04±0,01	>0,05
IgG/(BCD 22-лімфоцити)	0,75±0,03	0,74±0,01	>0,05
IgA/(BCD 22-лімфоцити)	0,14±0,01	0,12±0,01	>0,05
Циркулюючі імунні комплекси, ум. од.	95,4±6,60	90,6±3,68	>0,05

Порівняльну характеристику клітинної ланки системного імунітету у жінок з безплідністю залежно від запропонованої нами підготовки з включенням плазмаферезу наведено в таблиці 3.

Традиційна підготовка жінок до ЗІВ, які хворіють на безплідність, не призводить до значних змін показників клітинної ланки системного імунітету. При цьому простежується незначна тенденція до поліпшення відносної кількості імунорегуляторних Т-лімфоцитів: незначне зростання відносної кількості TCD-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів), що свідчить про поліпшення процесів розпізнання антигенів системою імунітету та збереження відносної кількості TCD 8-лімфоцитів (Т-цитолітичних лімфоцитів). Такі незначні зміни сприяють поліпшенню імунорегуляторного індексу. Останній вказує на поліпшення автономної саморегуляції у системі імунітету.

Проведення жінкам із безплідністю плазмаферезу сприяє тенденції до зростання загального пулу TCD 3-лімфоцитів за рахунок TCD 4-лімфоцитів Т-хелперів/індукторів, підвищенню процесів розпізнання й тенденції до зростання імунорегуляторного індексу.

Отже, використання традиційних заходів та проведення плазмаферезу жінкам з безплідністю сприяє тенденції

Таблиця 5

Показники гуморальної ланки системного імунітету у обстежених жінок

Показники	До лікування (n=29)	Жінки, яким не проводили плазмаферезу (n=25)	Жінки, яким проводили плазмаферез (n=10)	P	P ₁
BCD 22-лімфоцити, %	25,2±0,62	24,8±0,62	24,9±0,65	>0,05	>0,05
Концентрації IgM, г/л	1,10±0,05	1,10±0,04	1,10±0,04	>0,05	>0,05
Концентрації IgG, г/л	18,5±0,20	18,2±0,42	18,3±0,35	>0,05	>0,05
Концентрації IgA, г/л	3,52±0,24	2,9±0,17	3,05±0,41	>0,05	>0,05
Σ IgM+ IgG+ IgA BCD 22-лімфоцити	0,92±0,06	0,90±0,03	0,92±0,03	>0,05	>0,05
IgM/(BCD 22-лімфоцити)	0,04±0,001	0,04±0,001	0,04±0,001	>0,05	>0,05
IgG/(BCD 22-лімфоцити)	0,73±0,03	0,73±0,02	0,74±0,01	>0,05	>0,05
IgA/(BCD 22-лімфоцити)	0,14±0,01	0,12±0,01	0,12±0,01	>0,05	>0,05
Циркулюючі імунні комплекси, ум. од.	93,1±4,16	90,7±4,12	90,6±3,68	>0,05	>0,05

Б Е С П Л О Д И Е

Таблиця 6
Показники концентрації цитокінів у крові обстежених жінок

Обстежені жінки	Інтерлейкін-4 (IL-4), пг/мл	Фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), пг/мл
До лікування (n=10)	467,8 \pm 45,7	551,2 \pm 24,1

Примітка: * – $p < 0,05$

Таблиця 7
Показники цитокінів у обстежених жінок

Обстежені жінки	Інтерлейкін-4 (IL-4), пг/мл	Фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), пг/мл
До лікування (n=22)	408,7 \pm 45,6	509,2 \pm 24,1
Жінки, яким проводили плазмаферез (n= 10)	506,5 \pm 45,2*	407,2 \pm 44,3

Примітка: * – $p < 0,05$

до поліпшення функціональної здатності клітинної ланки системного імунітету, але не реальному поліпшенню функції цієї ланки системного імунітету. Імунодефіцитний стан після цих заходів, включаючи проведення плазмаферезу, залишається у цих жінок, що вимагає подальших пошуків засобів і заходів, які будуть більш ефективними в цьому напрямі. Проведення плазмаферезу жінкам з безплідністю не спричиняє помітних змін у показниках функціонального стану гуморальної ланки системного імунітету (табл. 4).

Проведення плазмаферезу жінкам з безплідністю не спричиняло помітних змін у показниках функціонального стану гуморальної ланки системного імунітету (табл. 4). Зміни у гуморальній ланці системного імунітету були мінімальними або ж повністю відповідали контрольним показникам, виявленим у практично здорових жінок. Тобто, плазмаферез не порушував функції В-лімфоцитів та продукції ними імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG та IgA). Стабільність циркулюючих імунних комплексів свідчила про адекватність гуморальної імунної відповіді.

Результати вивчення показників гуморальної ланки системного імунітету у жінок з безплідністю під впливом традиційної та запропонованої нами підготовки з включенням плазмаферезу до ЗІВ наведено в таблиці 5.

Показано, що традиційна схема та запропонована нами схема підготовки до ЗІВ з включенням плазмаферезу не мали негативного впливу на показники гуморальної ланки системного імунітету, яка у цих жінок не зазнавала суттєвих порушень.

Концентрація протизапального цитокіну (інтерлейкіну-4) після проведення плазмаферезу мала незначну тенденцію до зростання (на 7,65%, $p > 0,05$). Разом з тим, концентрація прозапального цитокіну (фактора некрозу пухлин-альфа) після проведення плазмаферезу знижувалась на 21,1% ($p < 0,05$). Зниження концентрації фактора некрозу пухлин-альфа й тенденція до зростання IL-4 свідчить про те, що проведення плазмаферезу є ефектив-

ним засобом зменшення запальної реакції в організмі (табл. 6).

Одержані результати свідчать, що традиційні засоби лікування супроводжувались зниженням як прозапального, так і протизапального цитокіну, відповідно на 14,5 і 8,3% ($p < 0,05$).

Проведення плазмаферезу більш ефективно впливало на показники концентрації протизапального цитокіну. Так, концентрація інтерлейкіну-4 у жінок з безплідністю суттєво зростала. Тобто, плазмаферез знижував запальні процеси, підтвердженням цього була тенденція до зниження концентрації фактора некрозу пухлин порівняно з жінками, яким застосовували традиційні заходи лікування.

ВИСНОВКИ

1. Плазмаферез сприяє поліпшенню загального стану неспецифічного протиінфекційного захисту організму у обстежених жінок з безплідністю.

2. Плазмаферез сприяє зменшенню запальних процесів та є ефективним засобом імунореабілітації у цієї категорії пацієнток.

3. Плазмаферез є більш ефективним заходом, який поліпшує основні показники (фагоцитарне число, НСТ-стимульований, коефіцієнт активності фагоцитозу) неспецифічного протиінфекційного захисту організму жінок.

4. Плазмаферез не впливає на показники клітинної ланки системного імунітету: загальний пул ТСД 3-лімфоцитів має деяку тенденцію до зменшення за рахунок ТСД 8-лімфоцитів, цитолітичних Т-лімфоцитів. При цьому поліпшується імунорегуляторна функція Т-лімфоцитів.

5. Використання традиційних заходів та проведення плазмаферезу жінкам з безплідністю сприяє тенденції до поліпшення функціональної здатності клітинної ланки системного імунітету, але не до реального поліпшення функції цієї ланки системного імунітету.

Влияние плазмафереза на иммунологические показатели у женщин с бесплодием трубного происхождения при оплодотворении *in vitro* А.М. Юзько, О.В. Бакун

При исследовании иммунного статуса у женщин с бесплодием, которые включены в программу оплодотворения *in vitro* и которым проводился плазмаферез, отмечено уменьшение активности системы комплемента и иммунологического коэффициента, улучшение иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов, роста общего пула Т-CD3-лимфоцитов за счет Т-CD4-лимфоцитов-Т-хелперов/индукторов, что способствовало повышению процессов распознавания и предопределяло тенденцию к росту иммунорегуляторного индекса. Плазмаферез сопровождается снижением концентрации ФНО- α и тенденцией к росту противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), что свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции в организме у женщин с бесплодием трубного происхождения.

Ключевые слова: бесплодие, оплодотворение *in vitro*, плазмаферез, иммунная система.

Effect of plasmopheresis on immune indexes in infertile women of tubal origin at impregnation *in vitro* O.M. Yuzko, O.V. Bakun

By the examination of immune status in infertile women listed in the programme of *in vitro* impregnation and undergone plasmopheresis the decrease of activity in complement system and immune coefficient,

Б Е С П Л О Д И Е

the improvement of immunoregulative function of T-lymphocytes-T-helpers/inductors have been registered which contributed to the increase of identification processes and caused the tendency to rising of immunoregulative index. Plasmapheresis is accompanied by the decrease of FNT-6 concentration and a tendency to the rise of anti-inflammatory cytokine (IL-4) that contributes to the decrease of inflammatory reactions in the organisms of women with sterility of tubal origin.

Keywords: *impregnation in vitro, infertility, sterility, plasmapheresis, immune system.*

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. СПб: СПбМАПО; 2000.
2. Воинов В.А. Актуальные проблемы эфферентной терапии. В: Лечебный плазмаферез. СПб; 1997: 12–14.
3. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. СД-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий.

Заочная академия последипломного образования 1999; 4: 25–31.

4. Новикова О.Н., Орлов А.Б., Ушакова Г.А. и др. Эфферентные методы в терапии послеродовых и послеоперационных осложнений. Анестезиология. Реаниматология 2000; 3: 52–54.