

Исследование системного иммунитета у женщин с бесплодием

О.В. Бакун

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Проведено исследование иммунного статуса у женщин с бесплодием в программе подготовки к искусственному оплодотворению. При этом отмечено вторичное дефицитное состояние клеточного иммунного ответа за счет снижения содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Процессы распознавания и иммунорегуляторная функция снижаются на уровне автономной саморегуляции, наблюдается повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, однако нарушения фагоцитоза происходят только на конечных его этапах. Наблюдается увеличение и относительного количества нейтрофильных гранулоцитов, повышение индекса иммунореактивности, иммунологического коэффициента, что свидетельствует о возможной персистенции условно-патогенных, скорее всего, внутриклеточных возбудителей, персистирующих на эпителиоцитах слизистых оболочек.

Ключевые слова: бесплодие, искусственное оплодотворение, вторичный иммунодефицит.

На современном этапе развития иммунологии считают, что бесплодие в браке может быть обусловлено следующими иммунологическими факторами: 1) вторичным иммунодефицитом у женщины; 2) антиспермальным иммунным конфликтом; 3) повышенной степенью гистосовместимости между супругами. Причиной бесплодия может быть вторичный иммунодефицит у женщины как следствие какой-либо патологии, не связанной с репродуктивной системой [1, 2].

Целью исследования было изучение состояния иммунной системы у женщин с бесплодием, которые включены в программу подготовки к искусственному оплодотворению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование иммунного статуса у 50 женщин: 30 женщин с бесплодием трубного происхождения (основная группа) были включены в программу подготовки к искусственному оплодотворению с переносом эмбрионов, 20 женщин составили контрольную группу. Возраст женщин

колебался от 20 до 39 лет (в среднем $29,2 \pm 0,3$ года в основной и $28,3 \pm 0,9$ года в контрольной группе), продолжительность бесплодия была от 1 года до 15 лет (в среднем $5,4 \pm 0,3$ года). У 14% женщин было первичное бесплодие, у 86% – вторичное.

Все пациентки были соматически здоровыми, прошли комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало общее клиническое обследование, определение уровня гормонов в крови, ультразвуковое исследование, определение тестов функциональной диагностики состояния репродуктивной системы. Исследование популяционного и субпопуляционного составов иммунокомпетентных клеток в периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител [3]. Состояние неспецифической эффекторной системы противoinфекционной защиты, факторов и механизмов специфической иммунной защиты оценивали по основным показателям абсолютного и относительного количества основных иммунокомпетентных клеток в периферической крови.

Полученные данные статистически обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента–Фишера. Результаты считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

На первом этапе изучения иммунного статуса женщин, страдающих бесплодием, определяли абсолютное и относительное количество основных иммунокомпетентных клеток в периферической крови (табл. 1).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с бесплодием имеют место нарушения абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови. У обследованных женщин с бесплодием абсолютное количество лейкоцитов было уменьшено на 6,1%, относительное количество моноцитов – на 42,7% и лимфоцитов – на 14,6%. На этом фоне увеличивалось отно-

Таблица 1

Абсолютное и относительное количество основных иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=20)	P
Лейкоциты, 10 г/л	$5,54 \pm 0,01$	$5,9 \pm 0,08$	$< 0,05$
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты, %	$4,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$	$> 0,05$
Моноциты, %	$5,1 \pm 0,16$	$8,9 \pm 0,24$	$< 0,01$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, %	$2,22 \pm 2,4$	$1,32 \pm 0,04$	$< 0,05$
Индекс иммунореактивности, %	$5,25 \pm 0,19$	$3,61 \pm 0,04$	$< 0,01$

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Таблица 2

Основные показатели факторов неспецифической эффекторной системы противoinфекционной защиты у обследованных женщин

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=20)	P
0-лимфоциты, %	38,6±0,54	30,7±0,31	>0,001
Фагоцитарное число	4,60±0,08	4,70±0,07	>0,05
НСТ-стимулированный, %	29,2±0,52	30,0±0,30	>0,05
Кoeffициент активности фагоцитоза	3,17±0,03	3,26±0,02	>0,05
Титр нормальных антител, СГП	4,12±0,12	3,94±0,07	>0,05
Коэффициент активности фагоцитирующих клеток, %	20,0±0,14	20,8±0,11	>0,05
Коэффициент активности системы комплемента	0,25±0,01	0,22±0,01	>0,05
Титр нормальных антител, мп	0,07±0,004	0,08±0,003	>0,05

сительное количество сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов. То есть, у женщин с бесплодием имеется патологический процесс, вызванный микроорганизмами, которые персистируют в организме. Это подтверждается ростом лейкоцитарного индекса (на 40,6%), индекса иммунореактивности (на 31,2%), а также снижением индекса аллергизации (на 34,7%). Таким образом, изменения абсолютного и относительного количества основных иммунокомпетентных клеток, индекса аллергизации и иммунореактивности, а также лейкоцитарного индекса интоксикации свидетельствуют о наличии персистирующей инфекции микробной природы. Уменьшение абсолютного количества лейкоцитов и моноцитов свидетельствует о возможных изменениях неспецифической противoinфекционной защиты, а увеличение относительного количества сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов подтверждает это предположение. Поэтому следующим этапом нашего исследования было изучение основных показателей неспецифической эффекторной системы противoinфекционной защиты. Полученные данные приведены в таблице 2.

У женщин с бесплодием повышается титр нормальных антител (на 4,4%) и иммунологический коэффициент (на 12%). Другие показатели противoinфекционной защиты или снижаются (резерв бактерицидной активности фагоцитирующих клеток, коэффициент активности фагоцитоза и активность системы комплемента), или же имеют тенденцию к снижению (фагоцитарная активность, фагоцитарный индекс и потенциальная бактерицидная активность фагоцитирующих клеток).

Следовательно, у женщин с бесплодием показатели неспецифической противoinфекционной защиты нарушаются за счет снижения отдельных показателей фагоцитоза (резерв бактерицидной активности фагоцитирующих клеток, коэффициент активности фагоцитоза) и активности системы комплемента, также отмечается тенденция к снижению активности фагоцитоза, фагоцитарного индекса, потенциальной способности к фагоцитозу. На этом фоне увеличивается относительное количество 0-лимфоцитов, повышаются иммунологический коэффициент и концентрация нормальных антител.

Наблюдаемое уменьшение общего относительного количества лимфоцитов, абсолютного количества лейкоцитов, снижение индекса аллергизации и рост индекса иммунореактивности свидетельствуют о возможных изменениях показателей клеточного и гуморального звеньев системного иммунитета. Поэтому следующим этапом нашей работы было

Таблица 3

Основные показатели клеточного звена системного иммунитета у обследованных женщин

Среда определения	Размер опухоли (нед)		
	5-9	10-15	16-20
ПЖ	170,3±62,9	234,1±89,5	408,2±71,3 [^]
МА	148,5±22,6	174,8±64,9	229,8±71,6
П	212,4±65,5	280,7±72,3	339,2±88,5

исследование состояния клеточного (табл. 3) и гуморально-го (табл. 4) звеньев системного иммунитета.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с бесплодием уменьшение количества лимфоцитов (см. табл. 1) происходит за счет общего пула Т-лимфоцитов (на 12,6%), а уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов осуществляется за счет ТCD 3-лимфоцитов (Т-цитолитических лимфоцитов) (см. табл. 3), что в данном случае, возможно, связано с персистенцией вирусной инфекции, при которой формируется клеточный иммунный ответ с привлечением преимущественно ТCD 4- лимфоцитов.

Таким образом, у женщин с бесплодием уменьшается относительное количество общего пула Т-лимфоцитов за счет ТCD 8-цитолитических лимфоцитов, имеет место тенденция к ухудшению процессов распознавания (уменьшение относительного количества ТCD 4-лимфоцитов – хелперов/индукторов). Вместе с тем, иммунорегуляторный индекс практически не изменяется, хотя отмечается некоторая тенденция к его росту.

Результаты исследований гуморального звена системного иммунитета (табл. 4) свидетельствуют о том, что у большинства женщин с бесплодием показатели не отличаются от таковых у практически здоровых женщин, за исключением снижения концентрации сывороточного IgA. Одинаковая концентрация циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови подтверждает нашу мысль о достаточной эффективности гуморального иммунного ответа на антиген у женщин с бесплодием по сравнению с практически здоровыми женщинами.

Результаты изучения концентрации провоспалительного цитокина (TNF-α) и противовоспалительного IL-4 показали, что у женщин с бесплодием концентрация IL-4 не отличается от таковой у практически здоровых женщин, но установлена тенденция к повышению (на 3,3%) концентрации

Средство для профилактики доброкачественных заболеваний

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Таблица 4

Основные показатели гуморального звена системного иммунитета у обследованных женщин

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=20)	P
BCD 22-лимфоциты, %	25,2±0,62	27,9±0,56	>0,05
Концентрация IgM, г/л	1,10±0,05	1,10±0,05	
Концентрация IgG, г/л	18,5±0,20	19,0±0,30	>0,05
Концентрация IgA, г/л	3,52±0,24	4,73±0,17	
IgM+ IgG+ IgA BCD 22-лимфоциты	0,92±0,06	0,89±0,07	>0,05
IgM/(BCD 22-лимфоциты)	0,04±0,001	0,04±0,002	
IgG/(BCD 22-лимфоциты)	0,73±0,03	0,68±0,03	>0,05
IgA/(BCD 22-лимфоциты)	0,14±0,01	0,17±0,01	
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	93,1±4,16	97,0±2,8	>0,05

Таблица 5

Концентрация ИЛ-4 и ФНО-α в крови обследованных женщин

Обследованные женщины	Интерлейкин-4 (IL-4), пг/мл	Фактор некроза опухоли-α (TNF-α), пг/мл
Основная группа (n=30)	408,70±45,67	509,15±24,10
Контрольная группа (n=20)	395,4±22,2	509,15±24,10
P	>0,05	>0,05

противовоспалительного интерлейкина-4 и уменьшение (на 4,2%) концентрации провоспалительного фактора некроза опухоли-альфа (табл. 5).

ВЫВОДЫ

1. У женщин с бесплодием трубного происхождения уменьшается абсолютное количество лейкоцитов, относительное количество моноцитов, снижается концентрация IgA, и общий пул лимфоцитов (последних, в основном, за счет Т-лимфоцитов в незначительной степени за счет В-лимфоцитов).

2. Снижение коэффициента активности фагоцитоза обусловлено снижением активности системы комплемента и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток.

3. У женщин с бесплодием формируется скрытое иммунодефицитное состояние, которое не проявляется клиническими симптомами.

Дослідження системного імунітету у пацієнок із безплідністю

О.В. Бакун

У жінок з безплідністю, яких готували до штучного запліднення, було проведено дослідження імунного статусу. Відмічено вторинний дефіцитний стан клітинної імунної відповіді за рахунок зниження Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій. Виявлено зниження процесів розпізнавання та імунорегуляторної функції на рівні автономної саморегуляції. Спостерігалось збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів, однак порушення фагоцитозу відбувалось тільки на кінцевих його етапах. Зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації, відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів, індексу імунореактивності, імунологічного ко-

ефіцієнта свідчило про можливу персистенцію умовно-патогенних, швидше за все, внутрішньоклітинних збудників, що персистують на епітеліоцитах слизових оболонок.

Ключові слова: безплідність, штучне запліднення, вторинний імунodefіцит.

Studying of systemic immunity in patients with infertility

O.V. Bakun

Immune status has been investigated in infertile women which were being prepared to artificial impregnation. Secondary immunodeficient condition of cellular immune reaction on account of decreasing T-lymphocytes and their subpopulations was recorded. Processes of identification and immunoregulative function are decreasing at the level of autonomous self-regulation. Concentrations of circular immune complexes are observed to increase, though the disturbance of phagocytosis takes place only at the terminal stages. The increase of leucocytic index of intoxication, relative quantity of neutrophilic leucocytes, index of immune reaction, immunologic coefficient testify in fact to the possible persistence of conditionally pathogenic intracellular stimuli, which persist on the epitheliocytes of mucous membranes of the examined women.

Keywords: infertility, artificial impregnation, secondary immunodeficiency.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. Одесса: АстроПринт; 1999: 294–311.
2. Татарчук Т.Р., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. К: Заповіт; 2003: 181–187.
3. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. СД-маркеры в практике клинко-диагностических лабораторий. Заочная академия последипломного образования 1999; 4: 25–31.