

**В.В. Бендас**

кафедра мікробіології та вірусології

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## Неплідність та деякі імунологічні фактори, що її спричиняють

Безпліддя (sterilitas) – нездатність осіб дітородного віку до відтворення потомства внаслідок порушення запліднення або імплантації заплідненої яйцеклітини. Проблема фертильності є однією з найважливіших у сучасній науці, і особливе значення в ній належить неплідності у шлюбі. За останні 10–15 років у патології безпліддя значна роль відводиться порушенням з боку імунної системи. Оскільки діагностика імунних дисфункцій не знайшла широкого застосування в клінічній практиці (тому що дисфункція імунної системи – це не діагноз, а прояв будь-якої поломки в ній, що має безпосереднє відношення до клінічної картини), багато спеціалістів передбачають, що нерозпізнані імунні порушення частіше за все є причиною ідіопатичного безпліддя. Крім того, при врахуванні сучасних даних про те, що непліддя може розвинути під впливом декількох причин, імунний фактор може бути причетним до патогенезу інших форм безпліддя [1].

Існує два види неплідності: первинна (I типу) та вторинна (II типу). **Первинна неплідність** – коли впродовж одного року при регулярному статевому житті без застосування контрацептивних заходів не настає вагітність. **Вторинна неплідність** – наявність зачаття в минулому, в анамнезі була вагітність, яка закінчувалась пологами або невиношуванням і втратою плода (викидні, аборти) на ранніх термінах, і надалі впродовж тривалого часу вагітність не наставала.

За статистикою, кожна шоста жінка, яка зважилась на переривання саме першої вагітності, надалі страждає на вторинну неплідність. Більше того, низка авторів вважають, що втрата плода на ранніх термінах вагітності (вторинне непліддя) спричинена переважно імунними порушеннями [2, 6]. Первинне імунологічне непліддя трапляється у 82,9%, вторинне – у 17,1% випадків непліддя в жінок репродуктивного віку [9].

Однак на сьогодні залишаються недостатньо вивченими патогенетичні аспекти безпліддя, зумовлені імунологічними чинниками [1]. Частота імунного безпліддя, за даними різних джерел, становить 5–15%,

проте, незважаючи на використання новітніх методів діагностики, в 10–20% випадків причини порушення репродуктивної функції виявити не вдається [11].

### Імунні фактори безпліддя

До **імунних факторів непліддя**, частка яких серед інших причин становить 20%, можна віднести:

1. Імунну несумісність між сперматозоїдом і яйцеклітиною. Дані наукових досліджень свідчать про те, що більше ніж у 20% чоловіків причиною безпліддя є автоімунні реакції проти сперматозоїдів.
2. Антитіло-нейтралізуюча дія на сперматозоїди. Імунологічна форма безпліддя зумовлена утворенням антиспермальних антитіл (АСАТ) як у чоловіків, так і в жінок. Ця форма неплідності трапляється досить рідко. Її частота становить 2% серед усіх форм безпліддя всіх пар з нез'ясованою причиною неплідності. При обстеженні у 20–25% виявляють антитіла до сперми. Механізм впливу АСАТ на репродуктивну функцію жінки проявляється таким чином:

- АСАТ перехресно зв'язують антигенні детермінанти на поверхні сперматозоїда, створюючи великі агрегати клітин (аглотинація), або активують систему комплементу, яка може знищувати сперматозоїди;
- вкриті антитілами сперматозоїди можуть згущувати шийковий слиз, що гальмує їхнє проникнення в матку через зниження або втрату рухливості (кругові рухи переважають над поступальними, тобто виникає так званий shaking phenomenon);
- АСАТ, фіксовані до голівки сперматозоїда, унеможливають його зв'язування з яйцеклітиною або проникнення в неї;
- порушується сперматогенез, що призводить до оліго-, терато- і азооспермії.

АСАТ проти білків сперматозоїдів найчастіше виявляють у шийковому слизі, можуть утворюватись у піхві, шийковому каналі, матці, матковій трубі і навіть в оболонці яйцеклітини. Вони утворюються внаслідок місцевої імунної відповіді і належать до імуноглобулінів класу IgA. З різних джерел відомо, що від 5 до 40% чоловіків із числа безплідних пар мають АСАТ. АСАТ, які виробляються в шийковому каналі матки (шийковий

слиз), у жінок спостерігаються в декілька разів частіше (30–40%), ніж у чоловіків [6]. Є деяка кількість АСАТ і в жінок, які здатні до запліднення. Можливо, вони беруть участь в усуненні неповноцінних сперматозоїдів. Коли ж АСАТ у жінок стає забагато, вони перешкоджають заплідненню. У 50% випадків вироблення власних АСАТ у жінок є реакцією на проникнення у статеві шляхи сперми партнера, в якій є антитіла, що надає спермі більшої імуногенності.

Причини утворення АСАТ на даний момент невідомі, проте факторами ризику їх утворення є інфекції сечостатевих органів (інфекції, що передаються статевим шляхом, простатит, епідидиміт, орхіт), травми та операції на статевих органах, анатомічні порушення (пахова грижа, варикоцеле, обструкція сім'явидних шляхів, крипторхізм тощо) [9, 11].

3. Інший вид антитіл – антифосфоліпідні антитіла – також можуть спричинити неплідність. Фосфоліпіди – це молекули, які є майже в усіх клітинах. Їх дуже багато в оболонках клітин хоріону (частина плідного яйця, яка згодом перетворюється на плаценту). Хоріон – це «орган», яким плідне яйце занурюється в стінку матки. У тому разі, коли організм жінки утворює антитіла до фосфоліпідів, розвиток хоріону і його просування вглиб стінки матки порушуються. Внаслідок цього можуть виникати різні репродуктивні негаразди, у тому числі й неплідність [2, 9].

4. Імунні порушення, які полягають у розвитку помірної Т-лімфопенії [2, 5].

5. Дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин з відповідним зниженням імунорегуляторного індексу (ІРІ) [3].

6. Пригнічення активності лімфоцитів.

7. Активація автоімунних та імунокомпетентних реакцій. При виявленні автоімунного безпліддя і з'ясуванні причин невиношування вагітності має значення виявлення автоантитіл до власних гормонів та ДНК [2].

8. Антигени блискучої оболонки яйцеклітини відіграють немалу роль, оскільки *zona pellucida* – одна з найважливіших структур, що забезпечує нормальний перебіг процесів запліднення та раннього ембріонального розвитку. Антигенна мозаїка *zona pellucida* яйцеклітини складна, вона містить перехресно-реагуючі антитіла та, можливо, видоспецифічні антигени. Антитіла проти неї (антизональні антитіла) – один з етіологічних чинників непліддя імунного генезу в жінок. При цьому встановлено, що в жінок з імунозалежним непліддям не існує одночасно антитіл проти *zona pellucida* та АСАТ. Імовірно, що ці два типи антитіл беруть участь у конфлікті чоловік–жінка в різних випадках та за різних умов [4].

Наступна велика група порушень репродукції зумовлена нездатністю імунної системи жінки перелаштуватись на вагітність. Ще в 1953 р. видатний імунолог Peter Brian Medawar вперше висловив гіпотезу, згідно з якою було запропоновано розглядати плід як трансплантат. Для того щоб цей плід-трансплантат «прижився» в організмі жінки, в її імунній системі відбуваються певні зміни. У цій перебудові бере участь величезна кількість імунокомпетентних клітин, які продукують різні речовини, що регулюють ці надскладні події [8].

Імунний статус у жінок з безпліддям характеризується не лише вторинним Т-імунодефіцитом, але й значною активацією як В-лімфоцитів, так і клітинних чинників неспецифічного захисту організму – (CD16+) NK-лімфоцитів крові, (CD56+) клітин ендометрію, а також фагоцитів – нейтрофільних гранулоцитів [2]. У жінок з безпліддям виявлені суттєві порушення з боку гуморальної ланки імунітету, які характеризуються підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, переважно за рахунок зростання кількості найбільш патогенних середньо- (11S–19S) та дрібномолекулярних фракцій, збільшується кількість автоімунних лімфоцитоксичних антитіл [1, 7].

Серед всього цього розмаїття можна виокремити два види клітин: Т-лімфоцити-хелпери (Th) та природні кілери (NK). Популяція Th складається з різних субпопуляцій, вони походять з клітин-попередників, так званих наївних Т-клітин (Th0). Th0 під регуляторним впливом з боку інших клітин, гормонів диференціюються в різних напрямках: Th 1-го типу (Th1), Th 2-го типу (Th2), Т регуляторні (Treg) та T17. Кожна з цих субпопуляцій виконує свої функції, і їх баланс є дуже важливим для настання та нормального перебігу вагітності. Вважається, що сприятливим для вдалого перебігу вагітності є достатня кількість Treg та зсув у бік Th2, а несприятливими – збільшення впливу T17 та Th1.

Велике значення, без перебільшення, ключове, для нормальної імплантації мають інші клітини вродженого імунітету – NK. Їх місія полягає в захисті від вірусів, знищенні ракових клітин та інших «чужорідних» субстанцій. Однак ці клітини відіграють одну з провідних ролей і при настанні вагітності: беруть участь у процесах імплантації плідного яйця, взаємодіях різних підвидів клітин на материнсько-плодовому кордоні, у формуванні плаценти та її судинного русла.

У слизовій оболонці матки в першій половині менструального циклу практично немає NK. А після овуляції під впливом прогестерону, що продукується жовтим тілом яєчника, кількість NK стрімко зростає і досягає 70% серед усіх наявних там імунокомпетентних клітин. NK у взаємодії з іншими клітинами готують слизову оболонку до імплантації зародка. NK слизової оболонки (так звані ендометріальні NK) мають «лагідний» характер, вони не вбивають зародок, а лише допомагають йому. Звідки в слизовій оболонці матки беруться ці клітини – поки достеменно невідомо. Є версії, що вони надходять з периферійної крові. Тоді логічно припустити, що вміст NK в крові може певною мірою віддзеркалювати процеси, які відбуваються в ендометрії. Часом внаслідок перенесених інфекційних процесів або інших, часто невідомих причин кількість NK крові є надто великою або активність і агресивність – надмірними. Швидше за все, це сприяє міграції в слизову оболонку матки агресивної популяції NK, які можуть шкодити зародку, перешкоджати настанню вагітності.

Таким чином, у пацієнок з хронічними запальними процесами сечостатевої системи спостерігається зниження кількості Т-лімфоцитів, порушується співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-клітин, у крові підвищується вміст IgA, IgG [6].

Встановлено головні патогенетичні чинники клітинної ланки системного імунітету, що впливають на настання вагітності. До них можна віднести зміни вмісту NK Т-лімфоцитарного ряду, концентрації Т-регуляторних клітин (CD4+, CD25+) та загального вмісту Т-лімфоцитів (CD3+), зміну процентного вмісту Т-лімфоцитів, що несуть на собі рецептор до антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA–DR), а також дисбаланс між основними субпопуляціями регуляторних Т-клітин (CD4 + і CD8 +) у вигляді зниження або підвищення імунорегуляторного індексу [3, 7].

Важливу роль у процесі розпізнавання генетично чужорідного тіла в організмі жінки відіграють антигени гістосумісності системи HLA. Під час нормального перебігу вагітності імунна система матері забезпечується комплексом захисних механізмів стосовно плода, провідну роль в якому відіграє головний комплекс гістосумісності.

**Наявність 3–4 ідентичних антигенів HLA в чоловіка та жінки часто супроводжується мимовільними викиднями та безпліддям. Таким чином, підтверджено, що наявність спільних HLA-антигенів у подружньої пари є прогностично негативним фактором для настання та перебігу вагітності [7].**

Останнім часом все більше уваги приділяють розладам імунного гомеостазу як обтяжливого чинника при порушеннях репродуктивної функції. При цьому дисфункціональні зміни в імунній системі, які проявляються зниженням кількості Т-лімфоцитів, порушенням співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-клітин, підвищенням у крові вмісту IgA, IgG, ми часто спостерігаємо в жінок з безпліддям [6]. Всі ці зміни також слід очікувати на тлі гострих та хронічних розладів, особливо при неплідності, яка зумовлена уrogenітальною інфекцією [3, 10].

Місцеві інфекції сечостатевої системи жінки можуть призвести до розвитку імунологічної реакції на сперматозоїди, оскільки вони мають молекулярну подібність до інфекційних чинників (гонококів, хламідій, шистосом, мікоплазм та ін.). Зокрема, *Helicobacter pylori* впливає на показники фертильності інфікованих ним людей: специфічні антитіла до антигенів збудника містяться у фолікулярній рідині та вульвовагінальному секреті всіх інфікованих жінок, а також у сім'яній рідині

в понад 50% інфікованих чоловіків. Ці антитіла здатні нейтралізувати дію сперматозоїдів, що робить їх не здатними до запліднення, і вони стають причиною непліддя [11].

## Висновки

Велика група імунологічних порушень у репродуктивній системі жінки зумовлена нездатністю імунної системи перелаштуватись на вагітність. Дані поломки в імунній системі свідчать про необхідність подальшого імунологічного обстеження і консультації клінічного імунолога. Подружні пари, в яких виявлені імунологічні зміни, у подальшому потребують імунотерапевтичної корекції.

## Список літератури

1. Бакун О.В. Исследование системного иммунитета у женщин с бесплодием / О.В. Бакун // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (31). – С. 181–183.
2. Гаврилюк А.М. Имунологічні причини жіночого непліддя / А.М. Гаврилюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 5 (14). – С. 4–9.
3. Гафійчук Р.Г. Функція імунної системи при синдромі виснажених яєчників у жінок із безпліддям / Р.Г. Гафійчук // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 7–11.
4. Грищенко М.В. Показники системного імунітету як предиктори ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю, зумовленою хронічними запальними захворюваннями органів малого таза / М.В. Грищенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 189–192.
5. Экунидзе Г.Г. Интегральные показатели концентрации бактериальных липополисахаридов и антиэндоксинного иммунитета у больных с женским бесплодием на фоне хронических воспалительных гинекологических заболеваний / Г.Г. Экунидзе // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 364–367.
6. Курбашка О.В. Клініко-амнестична характеристика жінок, що страждають на імунологічне непліддя / О.В. Курбашка // Український медичний альманах. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 59.
7. Попова М.В. Рівень циркуляторних імунних комплексів та їхній молекулярний склад у жінок з безпліддям / М.В. Попова // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10. – С. 132–133.
8. Терпиляк О.І. Имуногенетичні маркери вторинного непліддя / О.І. Терпиляк // Львівський медичний часопис. – 2008. – № 1–2. – С. 19–23.
9. Трунова О.А. [и др.]. Особенности иммунного статуса бесплодных женщин // Иммунология та алергологія. – 2011. – № 2. – С. 57–61.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Этиология, патогенез и терапия хронического вагинального кандидоза / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // Акушерство и гинекология. – 2001. – № . – С. 49–50.
11. Хонина Н.А., Тихонова М.А., Дзуцева И.Б. [и др.]. Иммунные дисфункции у женщин с бесплодием неясного генеза / Н.А. Хонина, М.А. Тихонова, И.Б. Дзуцева // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 511–515.

## БЕСПЛОДИЕ И НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ ЕГО ВЫЗЫВАЮТ

В.В. Бендас

### Резюме

В обзоре литературы статьи, которая предлагается вашему вниманию, обработаны материалы об иммунологических аспектах, которые могут быть причиной развития бесплодия I и II типов у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** бесплодие, иммунная несовместимость, иммунокомпетентные клетки, антиспермальные антитела.

## INFERTILITY AND SOME IMMUNOLOGICAL FACTORS THAT CAUSE IT

V.V. Bendas

### Abstract

There are analysed materials about the immunological aspects, which may be the reasons of infertility of I and II types in women of reproductive age, in the literature review by given topic that proposed to your attention.

**Keywords:** infertility, immune incompatibility, immunocompetent cells, antisperm antibodies.

