

Серов В.Н., Царегородцева М.В., Кожин А.А., Жаров Е.В.

Механизмы формирования аутоиммунного оофорита у женщин с хроническим воспалением придатков матки

ГУ НЦАГИП РАМН

Воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии и являются одной из причин нарушений генеративных процессов (2). Полиэтиологичность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), способствующая атипичности их клинической картины, частые осложнения, детерминируют их актуальность и социальную значимость. Относительная невысокая эффективность лечения этой патологии может быть связана с недостаточностью иммунной системы женщин, низкой неспецифической резистентностью у большинства из них вследствие психосоциального стресса, наличие которого характерно для большинства населения в современный период. По нашим, а также по данным литературы, у женщин с хроническими ВЗОМТ может формироваться овариальная недостаточность с наличием циркулирующих антиовариальных антител. При этом была установлена прямая корреляционная зависимость между длительностью ВЗОМТ и интенсивностью образования антиовариальных антител, как специфического фактора активации аутоиммунных механизмов (4,5).

Однако, несмотря на распространенность этого феномена механизмы развития гипофункции гонад аутоиммунного генеза до настоящего времени мало изучены. Это связано с тем, что не разработан информативный общепринятый диагностический комплекс этой патологии, отличающейся латентным началом течения и поздней обращаемостью. В связи с этим нет четких рекомендаций по тактике специфической иммуннокоррекции, восстановительного лечения данного процесса после завершения курса антибактериальной терапии.

Данное обстоятельство способствует развитию бесплодия у женщин.

Целью работы стало изучение иммуногормонального статуса женщин с аутоиммунным оофоритом (АО) и разработка схемы его патогенеза. Для ее реализации проведено обследование 60 женщин репродуктивного возраста, у которых имело место нарушения менструального цикла по типу опсоменореи. Женщины были дифференцированы в зависимости от длительности ВЗОМТ. Первая группа - женщины с длительностью ВЗОМТ до года (20 человек). 2-я - наличие ВЗОМТ от 1 до 3-х лет (22 человека), 3-я - болела ВЗОМТ от 3 до 8 лет (18 человек).

Диагностика инфекта проведена методами идентификации заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). Антитела выявляли с помощью тест-систем (Германия). Гормональная функция яичников и надпочечников, показатели клеточного звена иммунитета оценены методами иммуноферментной диагностики. Показатели гуморального иммунитета определены в крови методом Манчини. Уровень интерлейкинов-методом ИФА.

В программу обследования входили также общий анализ крови, при необходимости УЗИ-исследование структур яичников.

Для получения контрольных данных были обследованы 10 женщин фертильного возраста с нормальным менструальным циклом, соматически здоровых.

После установления этиологического фактора ВЗОМТ, которым чаще всего была микст-инфекция, вызывающая ИППП, у женщин проводили иммуно-гормональные исследования. В них выяснено, что у больных 1-ой группы гормональный фон имел только тенденцию к снижению (анализ проведен в овуляторный период). У женщин 2,3 групп сниженный уровень гормонов указывал на гипофункцию гонад, при этом концентрация ФСГ была повышена (таблица 1). Уменьшение значений гормонов яичника прогрессировало по мере нарастания уровня антиова-

риальных антител, особенно у женщин 2,3 групп. При обследовании последних обнаружены признаки дезадаптированности, судя по низким значениям кортизола.

При изучении УЗ-характеристик яичников у женщин 2,3 групп было обнаружено уменьшение объема органов, количества антральных фолликулов, в ряде случаев выявлена мелкокистозная дегенерация ткани, вероятно вследствие длительно повышенной секреции ФСГ.

В иммунологических исследованиях была прослежена определенная фазность течения морфо-функциональных изменений в физиологических системах на фоне ВЗОМТ. У женщин 1-ой группы содержание СД 3 было незначительно снижено. Аналогичным образом были изменены уровни СД 4, СД 8, СД 19. Анализируя «иммунорегуляторный» индекс, то есть СД 4/СД 8, являющийся показателем «агрессивности» иммунного ответа, было установлено, что у женщин 1-ой группы он был ниже контрольных значений незначительно, в то время как у женщин 2,3 групп эти различия возрастали.

Сдвиги в показателях клеточного и гуморального иммунитета развивались в негативную сторону с возрастанием длительности заболевания. Более значительно у женщин 2, 3 групп было выражено снижение иммуноглобулинов класса Е. Иммуноглобулины классов А, М изменялись, по сравнению с контролем, незначительно. Интересно, что у женщин 1-ой группы иммуноглобулин Е был выше контрольных значений, что видимо связано с повышенной реактивностью их в начальной стадии заболевания (таблица 2).

Уровень провоспалительных цитокинов был наиболее высоким у женщин 2-ой группы при резкой гипофункции гонад (таблица 2). Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4) у женщин 3-ей группы имели тенденцию к возрастанию.

Анализ лейкоцитарной формулы по скрининговому методу Л.Х. Гаркави, разработанному для стрессометрии, выявил состояние «повышенной активации» у женщин 1-ой группы и «хронического стресса» – у женщин 2,3 групп.

У 1-ой группы концентрация антител была 12,1 1,4 Ед мл, у 2-ой- 28,1 2,2 Ед/мл, у 3-ей – 20,3 1,8 Ед/мл. Возможно, что отсутствие значительно повышенного количества антител (норма менее 10 Ед/мл) у женщин 1-ой группы связано с еще сохранившейся иммунологической толерантностью, которая пока еще тормозила развитие местной иммунной реакции на антиген, образующейся в воспалительно измененных тканях яичника. У женщин 2,3 групп появились антитела к блестящей оболочке фолликулов.

Проведенные исследования позволили разработать схему патогенеза АО (рисунок 1). Как показали обследования женщин с ранними сроками заболевания оно, в большинстве случаев, по данным анамнеза, возникает на фоне преморбидного фона различной этиологии (хронические инфекции, анемия и др.), играющего роль предрасполагающего условия для развития воспалительного процесса. Динамика последнего, как синдрома системного воспалительного ответа, временно компенсируемого, отличается незначительными явлениями оксидативного стресса, как указано в литературе (3). Это обстоятельство снижает резистентность к «случайному» влиянию какого-либо инфекта, вызывающего ИППП, вирусному воздействию отягощенному переохлаждением организма, дефицитом питания и др.обстоятельствами. При возникновении ВЗОМТ постепенно развивается аутоиммунная локализованная реакция, состоящая из 2-х фаз. В первой- преобладают иммуно-пролиферативные изменения, под влиянием активации цитокинового каскада идет увеличение числа Th-1 лимфоцитов, образуется большое количество поликлональных антиовариальных антител. Акселирация указанных механизмов приводит к формированию цитотоксичных Т-лимфоцитов и активированных макрофагов, разветвлению местного иммунного ответа клеточного типа, направленного на противодействие внеклеточных патогенов.

Длительное течение ВЗОМТ, при неадекватном лечении, стимулирует дальнейшую выработку антиовариальных моноклональных антител к блестящей оболочке фолликулов, цитолиз растущих фолликулов. Можно думать, что данные, полученные у женщин 2,3 групп зарегистрированы именно во 2-ю фазу процесса.

Таблица 1

Гормональные показатели у женщин, обследуемых групп

Группы женщин	ФСГ МЕ/мл	Е2 нмоль/л	Р нмоль/л	Кортизол нмоль/л
1-я группа	4,5 0,3	188,6 6,2*	8,5 1,6*	401,5 9,8*
2-я группа	12,1 1,7*	110,7 5,4*	2,5 0,3*	243,3 6,7*
3-я группа	10,5 1,5*	96,7 5,1*	2,3 0,3*	227,6 6,5*
Группа сравнения	3,8 0,1	242,7 6,8	14,5 2,5	486,7 9,9

* – значения , достоверно отличающиеся от контрольных (р 0,05)

Таблица 2.

Иммунологические показатели у женщин, обследуемых групп

Группа женщин	ИЛ-1 пкг/мл	ФНО-α пкг/мл	ИЛ-4 пкг/мл	CD4 /CD8 Ус. Ед.	IgE г/л
1-я группа	755,2 3,4	810,2 3,5	160,2 2,1	2,2	7,0 0,4
2-я группа	1053,5 5,1	1256,2 4,6	151,6 1,8	1,5	5,2 0,2
3-группа	1022,3 4,7	1211,8 4,5	186,8 2,7	1,3	4,5 0,1
Группа сравнения	310,7 1,2	418,7 1,9	177,8 2,8	2,6	5,9 0,3

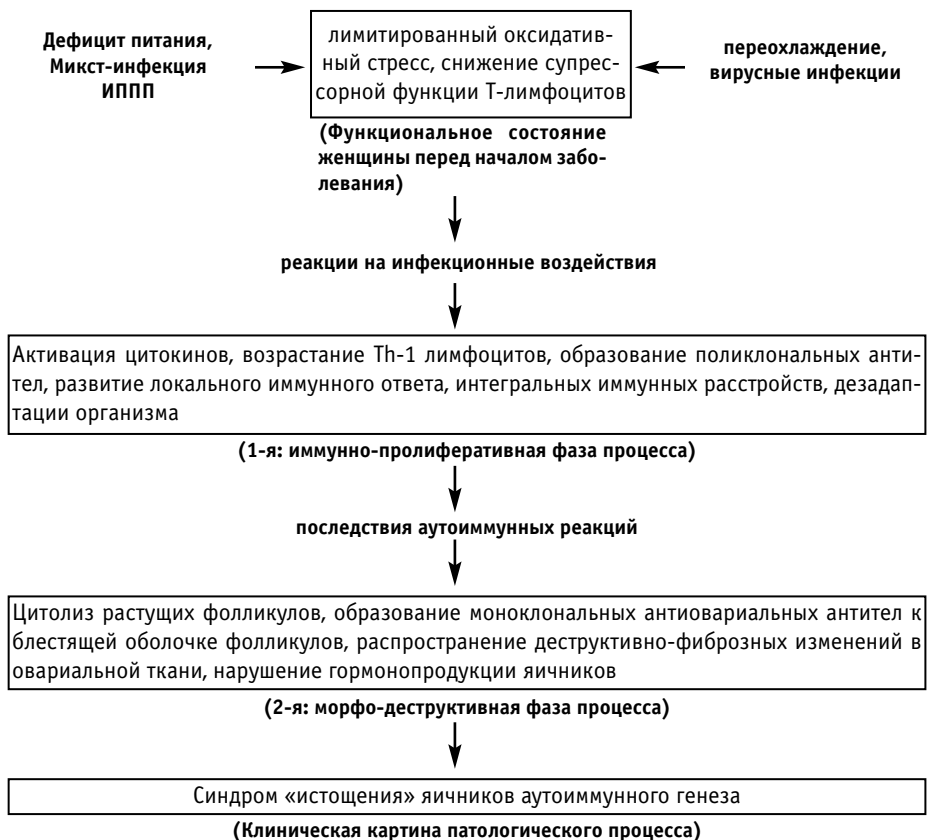


Рис 1. Схема патогенеза аутоиммунного оофорита

Развитие деструктивно – фиброзных изменений клинически манифестируется гипофункцией гонад , синдромом их «истощения».

Его появление может быть обусловлено также изменением секреции половых гор-

монов под влиянием провоспалительных цитокинов (1).

Низкий уровень гормонов яичников индуцирует, по принципу обратной связи, активацию гонадотропинов аденогипофиза. Возникает «порочный» круг, усугубляющий те-

чение патоморфологических перестроек в яичниках, возможно образование мелкоклеточной дегенерации ткани. Поэтому важно в диагностическом плане определение по сумме показателей (иммунных, гормональных, ультразвуковых) овариального резерва.

Разработка его критериев важна для дальнейших оздоровительных мероприятий. В зависимости от его уровня должна планироваться тактика восстановительного лечения немедикаментозного характера после курса антибактериальной терапии.

Таким образом, фазный характер развития данного заболевания подразумевает, что его комплексная терапия должна иметь патогенетический характер. Она должна отличаться в зависимости от характера морфофункциональных изменений в овариальной ткани и

степени иммунных расстройств. Местные аутоиммунные реакции, возникающие на фоне основного процесса, являются причинами иммунологически обусловленных форм бесплодия у значительного количества женщин.

Растущая частота аутоиммунных процессов в организме детерминирует дальнейшее рассмотрение вопросов патогенеза и способов лечения АО, в том числе, с помощью новых клеточных технологий, а также физиотерапевтических приемов, потенцирующих генеративный потенциал овариальной ткани.

Литература

1.Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И. и др. Патологическая физиология. Учебник для медвузов. М.:Триада-Х, 2002 – 616с.

2.Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.:Триада-Х,2001 – 568с.

3.Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. // Сб. Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин. Ростов,2005,с 35–38.

4.Царегородцева М.В. Урогенитальный хламидиоз как возможный этиологический фактор аутоиммунной гипофункции яичников. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион, 2005.спецвыпуск «Актуальные проблемы акушерства и педиатрии», с 65–69.

5.Barbarino-Monnier P. Gobert B . Ovarian autoimmunity and corticotherapy in an in-vitro fertilization attempt .// Hum . Reprod . – 2001– №10 – р 2006–2008 .