

Підвищення ефективності лікування ексреторно-токсичної безплідності з використанням комбінованої імуномодуляції

О.Д. Нікітін

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Виявлені особливості імунної відповіді у пацієнтів з різними формами безплідності свідчать про їхнє патогенетичне значення у порушеннях репродуктивної функції. Особливо це стосується пацієнтів з ексреторно-токсичним генезом безплідності, активація гуморальної ланки імунітету в яких поєднана з дефіцитом клітинної ланки. Такі дані теоретично обґрунтовують доцільність призначення препаратів імуномодулюючої дії у комплексному лікуванні таких пацієнтів. Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що клінічне одужання зафіксовано у 88 (59,45%) пацієнтів, покращення лабораторних показників – у 41 (27,7%), відсутність позитивного ефекту – у 19 (12,83%) досліджуваних. Під час мікроскопічного дослідження секрету передміхурової залози до і після лікування відзначено достовірне зменшення лейкоцитарної реакції: у III групі – з $84,3 \pm 6,1$ до $14,1 \pm 1,7$, у IV групі – з $79,7 \pm 5,5$ до $16,1 \pm 4,1$. При контрольному дослідженні еякуляту через 3 міс після закінчення терапії кількість сперматозоїдів в 1 мл збільшилась з $34,56 \pm 3,87$ до $57,09 \pm 4,64$ у III групі і з $37,94 \pm 5,04$ до $40,41 \pm 3,82$ у IV групі, рухливість збільшилась з $27,69 \pm 4,01$ до $47,33 \pm 2,31$ і з $29,03 \pm 3,22$ до $36,27 \pm 3,28$ відповідно, кількість живих сперматозоїдів збільшилась з $38,92 \pm 3,47$ до $46,93 \pm 3,48$ у III групі і з $36,88 \pm 4,01$ до $40,18 \pm 2,48$ у IV групі, кількість патологічних форм зменшилась з $46,35 \pm 3,27$ до $24,38 \pm 2,92$ у III групі і з $48,30 \pm 4,29$ до $39,89 \pm 3,92$ у IV групі.

Комплексна імуномодулююча терапія у хворих на ексреторно-токсичну безплідність продемонструвала свою ефективність у 94,6% хворих, що підтверджується достовірними змінами параметрів концентрації сперматозоїдів, їхньої рухливості і змісту патологічних форм, відновленням балансу цитокінів.

Ключові слова: подружня безплідність, імунна система, ексреторно-токсична безплідність, імуномодулююча терапія.

Імунна система відіграє важливу роль у забезпеченні нормального репродуктивного процесу [1]. Як відомо, не всі клітини організму доступні імунним клітинам, що циркулюють у крові. Деякі відділені спеціальними бар'єрами, наприклад, клітини сперматогенезу – гематотестикулярним бар'єром [2]. Оскільки сперматозоїди з'являються у хлопчиків у 11–12 років і містять антигени, що раніше не контактували з імунними клітинами, на них може розвинутися імунна відповідь. Щоб уникнути цього, сперматозоїди розвиваються у сперматогенних каналцях, стінки яких пропускають кисень, гормони, поживні речовини, але не дозволяють контактувати з імунними клітинами, що циркулюють у крові. На сперматогенних клітинах, що розвиваються, і на зрілих сперматозоїдах відсутні клітини HLA-комплексу [3]. Крім того, суспензії (клітини Сертолї) виробляють особливий Fas-білок (CD95), який викликає апоптоз лімфоцитів, що проникли у паренхіму яєчка. Сім'яна рідина дає імуносупресивний ефект, що обумовлений її різними компонентами: простагландінами і трансформуючим фактором росту- β . У забезпеченні імуносупресії беруть участь і ендокриноцити

(клітини Лейдига), що продукують чоловічий статевий гормон – тестостерон. Відомо, що андрогени, як і інші стероїдні гормони, здатні послаблювати імунну відповідь [4].

Незважаючи на надійний захист клітин, що розвиваються, іноді виникають ситуації, коли вони піддаються імунній атаці. Так, у чоловіків частою причиною цього є травми яєчок, що супроводжуються розривом сім'яних каналців і капілярів [5, 6]. При цьому антигени попадають у кров і викликають імунну відповідь. При тяжкій травмі аутоімунна запальна відповідь в яєчку – орхіт – зазвичай охоплює весь орган, що закінчується його сполучнотканинним переродженням. При субклінічному пошкодженні за рахунок природних регенеративних процесів цілісність гематотестикулярного бар'єра відновлюється і сперматогенез продовжується. Проте специфічні антиспермальні антитіла (АСАТ), які почали утворюватися після травми, продовжують циркулювати у спермі та в крові, порушуючи функцію чоловічих статевих клітин. При цьому об'єктом атаки стають усі сперматозоїди як у травмованому, так і у здоровому яєчку. У присутності АСАТ знижується рухливість сперматозоїдів, відбувається їхня аглютинація, практично неможливим стає проходження через канал шийки матки у матку, порушується акросомальна реакція, без чого утруднено є запліднення навіть у «пробірці». Така ситуація отримала назву «аутоімунна чоловіча безплідність». За даними низки авторів, у 5% до 40% чоловіків з безплідних пар виявляють АСАТ, у близько 20% чоловіків причиною безплідності є аутоімунні реакції проти сперматозоїдів [6, 7].

У регуляції сперматогенезу задіяні не тільки ендокринні, але й паракринні і аутокринні механізми, оскільки гормональні сигнали є обов'язковими для успішного сперматогенезу, але велика кількість досліджень свідчить про участь у цьому процесі таких пептидів, як цитокіни [8, 9]. При цьому в еякуляті концентрація деяких з них значно перевищує концентрацію у сироватці крові (IL-6, IL-8), що доводить їхню потенційну роль у регуляції чоловічої фертильності [10, 11]. Цитокіни секретуються клітинами Сертолї, клітинами Лейдига, клітинами епідидимісу, а рецептори до цитокінів виявляються на мембранах чоловічих статевих клітин різного ступеня диференціювання, у тому числі і на поверхні зрілих сперматозоїдів [12].

Цитокіни виконують в яєчку низку функцій:

- регулювання сперматогенезу,
- диференціювання зародкових клітин,
- синтез протеїнів клітинами Лейдига,
- стероїдогенез [13, 14].

Цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль у процесах кооперації та спеціалізації імунокомпентних клітин та відповідно в реалізації адекватної імунної відповіді. На сьогодні уявлення про цитокіни не обмежується лише їхньою участю у прозапальних та імунних реакціях. Цитокіни розглядають як трансмітери, що беруть участь в об'єднанні та формуванні функціональної єдності основних регуляторних систем організму – імунної, нервової та ендокринної. Особливу роль цитокіни відіграють у процесах реалізації репродуктивної

функції – від утворення статевих клітин, процесу їхнього злиття та прогресування вагітності.

Інтерлейкіни є підкласом цитокинів, що, насамперед, здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно із сучасною номенклатурою, ІЛ поділяються на прозапальні та протизапальні, залежно від їхньої ролі у реалізації механізмів запалення. До перших належать ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, до других – ІЛ-4, ІЛ-10 та інші.

Слід зазначити, що на думку більшості практикуючих лікарів-андрологів вплив на імунну систему при запальних захворюваннях статевих органів асоціюється лише із імуностимуляцією. Незважаючи на велику кількість так званих імуностимулювальних препаратів можливість імуномодуляції сьогодні обмежена. Зважаючи на характер імунологічних порушень, що виникає у пацієнтів з екскреторно-токсичною безплідністю, абсолютно логічним є призначення комбінованої імуотропної терапії глутоксим + циклоферон. У чому доцільність призначення саме такої комбінації? Проаналізуємо механізм дії обох препаратів.

Отже, глутоксим – хімічно синтезоване біологічно активне з'єднання – гексапептид зі стабілізованим дисульфідним зв'язком (біс-(гамма-L-глутаміл)-L-цистеїн-біс-гліцин динатрієва сіль). Показано, що по відношенню до нормальних клітин органів імунної та гемопоєзу глутоксим здійснює ініціацію системи цитокинів, у тому числі регулює ендогенну продукцію широкої палітри інтерлейкінів та гемопоетичних факторів:

– ІЛ-1b, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, TNF, IFN;

– GM-CSF і еритропоєтину;

– відтворення ефектів ІЛ-2 через індукцію експресії рецепторів ІЛ-2Ra і ІЛ-2Kb.

Результати виконаних клініко-експериментальних досліджень дозволяють вважати, що базовим механізмом ефективності препарату є регульована ескаляція редокс-стану клітин і модифікація «критичних цистеїну» ключових білків сигнал-передавальних систем. Новий рівень редокс-контурів клітин, а також динаміки фосфорилювання (співвідношення вмісту цАМФ/цГМФ) та активності транскриптаційних факторів NFkB і AP-1 формують ланцюгову реакцію генетично детермінованих біохімічних механізмів змісту функціональної відповіді клітин на дію препарату.

Представлені механізми дії препарату пояснюють функціональну цілісність досліджуваних ефектів, що включають:

- високу тропність препарату до клітин центральних органів імунітету та системи лімфоїдної тканини з формуванням цитопротекторних механізмів;
- посилення процесів еритропоєзу, лімфопоєзу і гранулоцито-моноцитопоєзу;
- активацію системи фагоцитозу, зокрема в умовах набутого імунodefіциту, відновлення в периферичній крові рівня нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів і тромбоцитів;
- активацію проліферації і диференціювання переважно Т-лімфоцитів, зокрема в умовах радіаційної, хімічної імуносупресії, а також СНІДу, відновлення рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ і CD25+-клітин.

Механізм дії циклоферону дещо інший. На сьогодні описані прямий і опосередкований імуотропний ефекти препарату (Єршов Ф.І., Романцов М.Г., 1997, 2002).

Вплив на клітини неспецифічного імунітету:

- підвищення освіти активних форм кисню фагоцитами, що сприяє завершеному фагоцитозу з елімінацією патологічного агента;
- підвищення рівня натуральних кілерних клітин;
- підвищення рівня CD4+ і зниження рівня CD8+ Т-лімфоцитів, нормалізація імунорегуляторного індексу (CD4+ / CD8+);
- підвищення продукції високоафінних антитіл, перемикання синтезу класів імуноглобулінів В-лімфоцитами.

Зазначені вторинні імуотропні ефекти циклоферону можуть частково бути пояснені за рахунок індукції синтезу різних цитокинів. Відомо, що характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі клонів CD4+ Th1-го і Th2-го типів, які відрізняються за характером продукованих цитокинів і стимулюванням розвитку імунної відповіді за клітинним або гуморальним типом. Активація Th1, які продукують ІФН-γ, ІЛ-2, а також TNF-α веде до стимуляції функції Т-лімфоцитів і макрофагів і розвитку імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє вирішальну роль у протівірусному захисті. В активації Th1-цитокинів бере участь ІФН-α, який синтезується в ранній фазі вірусної інфекції, а під дією циклоферону виявлена здатність індукувати не тільки підвищену експресію ІЛ-12, а й перемикає Th0-лімфоцити з синтезу Th2-цитокинів на Th1. Слід зазначити, що Th2-го типу, секретуючи ІЛ-4, -6, -10, стимулюють гуморальну ланку імунітету, а диференціювання Th0-лімфоцитів в Th1-лімфоцити регулює ІЛ-12.

Крім того, показано пряму протівірусну дію циклоферону, яка проявляється на етапі реплікації вірусу, приводячи до формування дефект-інтерферуючих частинок (ДІ-частинок), які є своєрідною аутовакциною в організмі. ДІ-частинки перешкоджають нормальній реплікації вірусів, що веде до пригнічення їхньої цитотоксичної дії. При цьому ДІ-частинки зберігають цитокін- і ІФН-індукуючі властивості, стимулюючи неспецифічний імунітет.

Отже, препарати мають свою особливу кількісну та якісну імуномодулюючу дію, але досить органічно доповнюють один одного і разом впливають фактично на всі ланки імунної відповіді. Це обумовлює доцільність їхнього сумісного призначення для підвищення ефективності терапії екскреторно-токсичної безплідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Залежно від провідного патогенетичного механізму чоловічої безплідності та комбінації її з жіночою безплідністю, 305 пар було розподілено на 4 групи.

I група – 67 пар із секреторним генезом чоловічої безплідності (СБ) з нормальною репродуктивною функцією жінки.

II група – 89 пар із секреторним генезом чоловічої безплідності та жіночої безплідності.

III група – 78 подружніх пар із екскреторно-токсичною формою чоловічої безплідності (ЕТБ) та нормальною репродуктивною функцією жінки.

IV група – 71 подружню пару з екскреторно-токсичною формою чоловічої безплідності та жіночою безплідністю.

Критерієм для включення пари до I та II груп були ознаки секреторно-токсичної безплідності, для формування груп ЕТБ (III та IV) – наявність запальних захворювань органів статевої системи, що привели до розвитку екскреторно-токсичної безплідності.

Пацієнти з ЕТБ отримували антибактеріальну, протизапальну та комбіновану імуномодулюючу терапію: глутоксим – внутрішньом'язово по 30 мг 1 раз на добу протягом 30 днів, циклоферон – по 2 мл внутрішньом'язово за базовою схемою (на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 18, 20-у та 23-ю добу лікування). Ефективність лікування оцінювали після завершення курсу, сперматологічні показники – після закінчення лікування та через 3 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на дані анамнезу та загальних урологічних обстежень, що виявили високу частку інфекційно-запальних проявів у чоловіків III та IV груп, досліджено загальну концентрацію прозапальних ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові в обстежених пацієнтів

| Цитокіні | Група I, n=67 | Група II, n=89 | Група III, n=77 | Група IV, n=71 | ГК, n=50 |
|-------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|------------|
| ІЛ-1, пг/мл | 34,14±3,37 | 34,38±2,34 | 198,81±11,47* | 180,83±14,23* | 49,93±1,39 |
| ІЛ-6, пг/мл | 38,81±3,47 | 56,34±2,34 | 179,71±13,47* | 163,3±17,34* | 35,7±0,24 |
| ІЛ-8, пг/мл | 48,5±1,15 | 47,3±2,62 | 67,5±4,65 | 98,7±1,47* | 44,5±0,18 |

Примітка: * – p≤0,05 щодо ГК.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за концентраціями прозапальних цитокінів у сироватці крові

| Концентрація | Група I, n=67 | | Група II, n=89 | | Група III, n=77 | | Група IV, n=71 | | ГК, n=50 | |
|--------------|---------------|------|----------------|------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------|------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % [§] | Абс. число | % [§] | Абс. число | % |
| ІЛ-1 | | | | | | | | | | |
| Нормальна | 56 | 83,6 | 67 | 75,3 | 32 | 41,5* | 28 | 39,4* | 43 | 86,0 |
| Підвищена | 12 | 14,0 | 12 | 13,5 | 46 | 59,7* | 43 | 60,6* | 7 | 14,0 |
| ІЛ-6 | | | | | | | | | | |
| Нормальна | 49 | 73,1 | 54 | 60,1 | 34 | 44,2* | 23 | 32,4* | 45 | 90,0 |
| Підвищена | 18 | 26,9 | 35 | 39,3 | 44 | 57,1* | 48 | 67,6* | 5 | 10,0 |
| ІЛ-8 | | | | | | | | | | |
| Нормальна | 43 | 64,2 | 60 | 67,4 | 56 | 72,7 | 41 | 57,7 | 40 | 80,0 |
| Підвищена | 24 | 35,8 | 29 | 32,6 | 22 | 28,6 | 30 | 42,2 | 10 | 20,0 |

Примітки: * – p≤0,05 щодо ГК; [§] – $\lambda_{\text{випр}}$ більше за $\lambda_{\text{крит}}$ щодо ГК.

Таблиця 3

Основні показники імунограми в обстежених пацієнтів

| Показник | I група, n=67 | II група, n=89 | III група, n=77 | IV група, n=71 | ГК, n=50 |
|--------------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|-----------|
| Лейкоцити, ×10 ⁹ /л | 6,3±2,2 | 6,9±2,4 | 6,2±2,5 | 6,1±2,5 | 6,8±2,9 |
| Лімфоцити, % | 32,4±6,4 | 29,0±5,3 | 26,0±6,9* | 26,0±6,9* | 31,2±3,2 |
| CD4/CD8 | 0,99±0,40 | 0,93±0,21 | 0,63±0,27* | 0,61±0,11* | 0,93±0,32 |
| IgG, г/л | 4,7±0, | 6,9±0,9 | 18,7±0,9* | 19,9±1,1* | 6,9±0,5 |
| IgM, г/л | 2,9±0,6 | 3,4±0,7 | 6,2±0,9* | 7,8±0,8* | 2,8±0,4 |
| IgA, г/л | 3,1±0,8 | 3,6±0,9 | 3,2±0,7* | 9,4±0,3* | 3,9±0,6 |

Примітка: * – p≤0,05 щодо ГК.

Середні сироваткові концентрації прозапальних ІЛ статистично вірогідно (у 3–4 рази) вищі у групах екскреторно-токсичної безплідності, що відрізняло їх від групи контролю (ГК). Це свідчить, що запальна реакція у таких пацієнтів не обмежується локальним ураженням статевих органів, виявленим під час дослідження спермограми та секрету передміхурової залози, але має системний характер.

Враховуючи широкі межі референтних значень, залежно від концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові, обстежених чоловіків було розподілено за категоріями – підвищений та нормальний вміст відповідного ІЛ, результати якого надано у табл. 2.

Аналогічно змінам середньої концентрації прозапальних цитокінів, у групах ЕТБ спостерігається збільшення частки пацієнтів з підвищеними значеннями ІЛ-1 та ІЛ-6 у сироватці крові. Як у контрольній групі, так і в групах СБ абсолютна більшість пацієнтів (не менше 60%) мала такі концентрації прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-6, що перебували у межах референтних значень, тобто системна запальна реакція є менш властивою секреторним формам безплідності. У групах III та IV від 56,4% до 71,8% пацієнтів мали підвищені концентрації досліджених прозапальних цитокінів. У випадку ЕТБ, значну роль в розвитку якого відіграє запальний процес специфічної або неспецифічної етіології, неадекватність імунної відповіді створює передумови до хронізації запального процесу, неповної елімінації па-

тогенного збудника та тривалого порушення екскреторної функції яєчок.

На особливу увагу заслуговує підвищення локальної концентрації ІЛ-8, виявлену у III та IV групах обстежених. Незважаючи на вираженість системного запального процесу у таких пацієнтів, сироваткові концентрації ІЛ-8 у більшості із них були в межах референтної норми, а середній показник не відрізнявся від контрольної групи. ІЛ-8 бере активну участь в реалізації імунної відповіді при вірусному ураженні. Отже у пацієнтів III та IV груп слід передбачати та виключати саме вірусну природу запального процесу, який лежить в основі безплідності.

Виявлені зміни цитокінового статусу відображають порушення імунної регуляції. Для їхнього більш глибокого вивчення досліджено клітинну та гуморальні ланки імунітету (табл. 3). Абсолютна кількість лейкоцитів не відрізнялася в усіх групах пацієнтів.

Даними клініко-статистичного аналізу та результатами вивчення цитокінового балансу показано дисбаланс неспецифічної ланки імунної реактивності. За таких умов тенденція до зменшення кількості лімфоцитів додатково свідчить про порушення збалансованої імунної відповіді.

У групі здорових пацієнтів виявлено нормальне середнє значення індексу CD4/CD8, так само це було властивим і групам пацієнтів з СБ. Значне та статистично вірогідне зменшення показника виявлено у III та IV групах пацієнтів, що

Таблиця 4

Клінічна ефективність лікування пацієнтів з екскреторно-токсичною безплідністю

| Результат лікування | Група III | | | | Група IV | | | |
|-----------------------|----------------------|------|----------------------|-------------------|---------------------|------|---------------------|-------------------|
| | Підгрупа III.1, n=39 | | Підгрупа III.2, n=38 | | Підгрупа IV.1, n=35 | | Підгрупа IV.2, n=36 | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % [§] | Абс. число | % | Абс. Число | % [§] |
| Клінічне одужання | 18 | 46,2 | 30 | 78,9 ^α | 16 | 45,7 | 24 | 66,7 [∞] |
| Неефективне лікування | 6 | 15,4 | 2 | 5,3 ^α | 8 | 22,9 | 3 | 8,3 [∞] |

Примітки: ^α – p≤0,05 щодо підгрупи III.1; [∞] – p≤0,05 щодо підгрупи IV.1; [§] – λ_{емпір} більше за λ_{крит.} щодо підгруп у межах групи.

Таблиця 5

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові обстежених пацієнтів у процесі лікування

| Цитокін | Група III, n=77 | | Група IV, n=71 | |
|-------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| ІЛ-1, пг/мл | 198,81±11,47 | 58,87±5,36 | 180,83±14,23 | 61,81±7,64 |
| ІЛ-6, пг/мл | 179,71±13,47 | 68,73±8,12 | 163,3±17,34 | 71,16±6,91 |
| ІЛ-8, пг/мл | 67,5±4,65 | 43,51±3,98 | 98,7±1,47 | 51,38±5,33 |

Таблиця 6

Динаміка основних показників імунограми в обстежених пацієнтів у процесі лікування

| Показник | III група, n=77 | | IV група, n=71 | |
|----------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| IgG, г/л | 18,7±0,9 | 8,2±0,7 | 19,9±1,1 | 8,9±0,9 |
| IgM, г/л | 6,2±0,8 | 3,2±0,5 | 7,8±0,8 | 3,9±0,8 |
| IgA, г/л | 3,2±0,7 | 3,1±0,5 | 9,4±0,3 | 4,0±0,5 |

Таблиця 7

Динаміка показників еякуляту перед початком та після проведеного лікування

| Показник еякуляту | III група, n=77 | IV група, n=71 |
|--|-----------------|----------------|
| <i>До лікування</i> | | |
| Концентрація сперматозоїдів, млн/мл | 9,5±5,6 | 9,4±4,7 |
| Рухливість сперматозоїдів категорій «а» + «в», % | 27,3±6,6 | 27,3±6,6 |
| Кількість живих сперматозоїдів, % | 33,2±13,4 | 33,2±13,4 |
| <i>Через 1 місяць</i> | | |
| Концентрація сперматозоїдів, млн/мл | 9,5±5,6 | 13,9±5,1 |
| Рухливість сперматозоїдів категорій «а» + «в», % | 32,3±4,9 | 34,7±5,2 |
| Кількість живих сперматозоїдів, % | 36,6±12,2 | 42,1±11,4 |
| <i>Через 3 місяці</i> | | |
| Концентрація сперматозоїдів, млн/мл | 13,8±3,8 | 16,6±3,9 |
| Рухливість сперматозоїдів категорій «а» + «в», % | 35,4±5,7 | 41,8±7,3 |
| Кількість живих сперматозоїдів, % | 39,3±11,2 | 46,1±10,5 |

й підтверджує результати вивчення цитокінового балансу – зростанням секреції прозапальних цитокінів.

Що стосується гуморального компоненту імунітету, то всі групи пацієнтів демонструють абсолютно різну концентрацію класів імуноглобулінів. Так, у I та II групах обстежених концентрації імуноглобулінів всіх класів не відрізнялась від показників ГК. У групах III та IV чітко окреслено збільшення концентрації IgG, відмінності від контрольної групи є статистично вірогідними.

Обстежених III та IV груп від решти пацієнтів відрізняла також і висока концентрація антитіл класу А. Як відомо, імуноглобуліни цього класу мають переважне значення в якості секреторного пулу, здійснюючи основний протинфекційний захист на поверхнях: шкіра–зовнішнє середовище та слизова оболонка–зовнішнє середовище. Зростання концентрації сироваткового IgA у поєднанні з підвищеними концентраціями

прозапальних цитокінів в еякуляті свідчить про локалізацію запального процесу саме у статевих залозах.

Отже, виявлені особливості імунної відповіді у пацієнтів з різними формами безплідності свідчать про патогенетичне значення їх у порушеннях репродуктивної функції. Особливо це стосується пацієнтів з екскреторно-токсичним генезом безплідності, активація гуморальної ланки імунітету у яких поєднана з дефіцитом клітинної ланки. Такі дані теоретично обґрунтовують доцільність призначення препаратів імуномодулюючої дії у комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Клінічна ефективність проведеного лікування відображена у табл. 4.

За даними проведеного після лікування обстеження клініко-лабораторними критеріями одужання вважались:

1. Нормалізація кількості лейкоцитів у секреті передміхурової залози та в еякуляті.

2. Відсутність патогенної мікрофлори у бактеріальному посіві сечі, отриманої після масажу передміхурової залози та в еякуляті, або наявність умовно патогенних мікроорганізмів у концентрації, яка не перевищує 10^6 cfu/ml.

3. Суттєве покращення результатів спермограми.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що клінічне одужання настало у 88 (59,45%) пацієнтів, покращення лабораторних показників – у 41 (27,7%), відсутність позитивного ефекту – у 19 (12,83%) осіб.

Під час мікроскопічного дослідження секрету передміхурової залози до і після лікування відзначено достовірне зменшення лейкоцитарної реакції: у III групі – з $84,3 \pm 6,1$ до $14,1 \pm 1,7$, у IV групі – з $79,7 \pm 5,5$ до $16,1 \pm 4,1$.

Динаміку імунологічних показників наведено у табл. 5 та 6.

Під час контрольного дослідження еякуляту через 3 міс після закінчення терапії спостерігалось поліпшення більшості показників спермограми: збільшився обсяг еякуляту, концентрація сперматозоїдів, їхня загальна кількість, рухливість, кількість живих сперматозоїдів, зменшилася кількість лейкоцитів, еритроцитів, час розрідження, кількість патологічних форм сперматозоїдів (табл. 7).

Зокрема, кількість сперматозоїдів в 1 мл збільшилась з $34,56 \pm 3,87$ до $57,09 \pm 4,64$ у III групі і з $37,94 \pm 5,04$ до $40,41 \pm 3,82$ у IV групі, рухливість збільшилась з $27,69 \pm 4,01$ до $47,33 \pm 2,31$ і з $29,03 \pm 3,22$ до $36,27 \pm 3,28$ відповідно, кількість живих збільшилась з $38,92 \pm 3,47$ до $46,93 \pm 3,48$ у III групі і з $36,88 \pm 4,01$ до

$40,18 \pm 2,48$ у IV групі, кількість патологічних форм зменшилась з $46,35 \pm 3,27$ до $24,38 \pm 2,92$ у III групі і з $48,30 \pm 4,29$ до $39,89 \pm 3,92$ у IV групі.

Аналізуючи ефективність проведеного комплексного лікування слід зазначити, що традиційна терапія надає безсумнівний позитивний ефект внаслідок усунення запальних процесів в органах статевих системи. Проте саме комбінація запропонованих імуномодулюючих препаратів безпосередньо спрямована на відновлення і активацію функцій чоловічих статевих залоз, а також органів і тканин, які безпосередньо беруть участь у забезпеченні їх життєдіяльності за рахунок оптимізації функціонування імунної системи, що пояснює отриманий результат і знаходить відображення у відновленні балансу про- і протизапальних цитокінів.

ВИСНОВКИ

1. Комплексна імуномодулююча терапія у хворих на ескреторно-токсичну безплідність продемонструвала свою ефективність у 94,6% хворих, що підтверджується достовірними змінами параметрів концентрації сперматозоїдів, їхньої рухливості і змісту патологічних форм.

2. З огляду на ефективну комбінацію імуномодулюючих препаратів, використання яких у комплексному лікуванні пацієнтів зумовило відновлення балансу цитокінів, представляє безперечний інтерес подальше дослідження ефектів їхнього застосування у хворих на різні форми чоловічого безплідності.

Повышение эффективности лечения экскреторно-токсического бесплодия с использованием комбинированной иммуномодуляции

О.Д. Никитин

Выявленные особенности иммунного ответа у пациентов с различными формами бесплодия свидетельствуют об их патогенетическом значении в нарушениях репродуктивной функции. Особенно это касается пациентов с экскреторно-токсическим генезом бесплодия, активация гуморального звена иммунитета у которых сопряжена с дефицитом клеточного звена. Такие данные теоретически обосновывают целесообразность назначения препаратов иммуномодулирующего действия в комплексном лечении таких пациентов.

Анализ полученных результатов показал, что клиническое выздоровление зафиксировано в 88 (59,45%) пациентов, улучшение лабораторных показателей – у 41 (27,7%), отсутствие положительного эффекта – у 19 (12,83%). Во время микроскопического исследования секрета предстательной железы до и после лечения отмечено достоверное уменьшение лейкоцитарной реакции: в III группе – с $84,3 \pm 6,1$ до $14,1 \pm 1,7$, в IV группе – с $79,7 \pm 5,5$ до $16,1 \pm 4,1$. При контрольном исследовании эякулята через 3 мес после окончания терапии количество сперматозоидов в 1 мл увеличилось с $34,56 \pm 3,87$ до $57,09 \pm 4,64$ в III группе и с $37,94 \pm 5,04$ до $40,41 \pm 3,82$ в IV группе, подвижность увеличилась с $27,69 \pm 4,01$ до $47,33 \pm 2,31$ и с $29,03 \pm 3,22$ до $36,27 \pm 3,28$ соответственно, количество живых сперматозоидов увеличилось с $38,92 \pm 3,47$ до $46,93 \pm 3,48$ в III группе и с $36,88 \pm 4,01$ до $40,18 \pm 2,48$ в IV группе, количество патологических форм уменьшилось с $46,35 \pm 3,27$ до $24,38 \pm 2,92$ в III группе и с $48,30 \pm 4,29$ до $39,89 \pm 3,92$ в IV группе.

Комплексная иммуномодулирующая терапия у больных экскреторно-токсическим бесплодием продемонстрировала свою эффективность у 94,6% больных, что подтверждается достоверными изменениями параметров концентрации сперматозоидов, их подвижности и содержания патологических форм, восстановлением баланса цитокинов.

Ключевые слова: семейное бесплодие, иммунная система, экскреторно-токсическое бесплодие, иммуномодулирующая терапия.

Improving the efficacy of treating excretory-toxic infertility with the use of combined immunomodulation

O.D. Nikitin

The revealed features of the immune response in patients with various forms of infertility indicate their pathogenetic significance in reproductive function disorders. This is especially true for patients with excretory-toxic genesis of infertility, the activation of a humoral link of immunity which is associated with a lack of cellular link. Such data theoretically substantiate the expediency of prescribing immunomodulatory drugs in the complex treatment of such patients.

The analysis of the results showed that clinical recovery was observed in 88 (59,45%) patients, improvement of laboratory parameters – in 41 (27,7%), absence of positive effect – in 19 (12,83%) of the subjects. During the microscopic examination of the secretion of the prostate gland before and after treatment, a significant decrease in the leukocyte response was observed: in the third group, from $84,3 \pm 6,1$ to $14,1 \pm 1,7$, in the IV group – from $79,7 \pm 5,5$ to $16,1 \pm 4,1$. In a controlled trial of ejaculate 3 months after the end of therapy, the number of sperm in 1 ml increased from $34,56 \pm 3,87$ to $57,09 \pm 4,64$ in the third group and from $37,94 \pm 5,04$ to $40,41 \pm 3,82$ in group IV, the mobility increased from $27,69 \pm 4,01$ to $47,33 \pm 2,31$ and from $29,03 \pm 3,22$ to $36,27 \pm 3,28$, respectively, the number of live was increased from $38,92 \pm 3,47$ to $46,93 \pm 3,48$ in the third group and from $36,88 \pm 4,01$ to $40,18 \pm 2,48$ in the IV group, the number of pathological forms decreased from $46,35 \pm 3,27$ to $24,38 \pm 2,92$ in the third group and from $48,30 \pm 4,29$ to $39,89 \pm 3,92$ in the IV group.

Integrated immunomodulatory therapy in patients with excretory-toxic infertility has demonstrated its effectiveness in 94.6% of patients, which is confirmed by reliable changes in the parameters of the concentration of sperm, their mobility and the content of pathological forms.

Key words: familial infertility, immune system, excretory toxic infertility, immunomodulating therapy.

Сведения об авторе

Никитин Олег Дмитриевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. E-mail: nikitin@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черных В.Б. Синдром персистенции Мюллеровых протоков (обзор литературы) / В.Б. Черных, Л.Ф. Курило // Пробл. репродукции. – 2001. – № 4. – С. 20–24.
2. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – 3-е изд. – М.: ЛЕНАНД, 2014. – 316 с.
3. Хоржевський В.В. Визначення механізмів розвитку порушень функціональності сім'ї за безпліддя у чоловіків / В.В. Хоржевський // Мед. психологія. – 2014. – № 1. – С. 93–98.
4. Хромосомные аномалии при нарушениях сперматогенеза / Е.Г. Требка, А.Л. Маркевич, О.В. Прибушена [и др.] // Здоровоохранение. – 2014. – № 5. – С. 4–12.
5. Цитогенетическое обследование супружеских пар, включенных в программы вспомогательных технологий / Ж.И. Глинкина, Л.Н. Кузьмичев, В.В. Мамонова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 39–42.
6. Чернова Н.И. Совершенствование терапии цитомегаловирусной инфекции у мужчин / Н.И. Чернова, Ю.Н. Перламуртов, С.В. Стовбун // Клин. дерматология и венерология. – 2016. – № 3. – С. 48–52.
7. Черных В.Б. Синдром персистенции Мюллеровых протоков (обзор литературы) / В.Б. Черных, Л.Ф. Курило // Пробл. репродукции. – 2001. – № 4. – С. 20–24.
8. Bachir B.G. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility / B.G. Bachir, K. Jarvi // Urol. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 67–81.
9. Bacterial prostatitis / F.M. Wagenlehner, A. Pilatz, T. Bschiepfer [et al.] // World J. Urol. – 2013. – Vol. 31, N 4. – P. 711–716.
10. Berga S.L. Social determinants of infertility: beyond the obvious / S. L. Berga // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 105, N 6. – P. 1459–1460.
11. Bilateral but not unilateral testicular hypotrophy predicts for severe impairment of semen quality in men with varicocele undergoing infertility evaluation / A.K. Wu, T.J. Walsh, S. Phonsombat [et al.] // Urology. – 2008. – Vol. 71, N 6. – P. 1114–1118.
12. Blyth E. Guidelines for infertility counselling in different countries: is there an emerging trend? / E. Blyth // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, N 7. – P. 2046–2057.
13. Boivin J. Evolution of psychology and counseling in infertility / J. Boivin, S. Gameiro // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 104, N 2. – P. 251–259.
14. Centola G.M. Determination of male infertility: is the 2010 WHO reference range helpful or confusing? / G.M. Centola // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, N 6. – P. 1416–1467.

Статья поступила в редакцию 13.11.2018

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СПЕЦИАЛИСТЫ УЗНАЛИ, КАК В ТЕЛЕ СОЗДАТЬ УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ РАКА

Сотрудники Университета Пенсильвании рассказали, как иммунным клеткам макрофагам удастся находить раковые клетки и поглощать их. Ученые повысили эффективность макрофагов, увеличив энергетический потенциал клеток.

Большинство опасных новообразований выделяют молекулы CD47, которые не дают фагоцитам (еще одному типу иммунных клеток) поглощать раковые клетки. Ранее было установлено, что блокировка молекул CD47 дает усыхание опухолей у грызунов. Сейчас уже понятно: одного только блокирования CD47 не всегда достаточно для инициирования атаки на опухоли. Чтобы система борьбы против рака действовала полноценно, необходимы два сигнала.

Первый сигнал - молекула, которая связывается с толл-подобными рецепторами - рецепторами на поверхности клетки, распознающими патоген и запускающими иммунную реакцию. Второй сигнал должен подавлять CD47. Эксперты провели эксперимент, активируя макрофаги с помощью CpG (агонист толл-подобных рецепторов).

Выяснилось: соединение вызывает сокращение опухолей и продлевает жизнь больных раком мышей даже при отсутствии активных Т-лимфоцитов, обеспечивающих распознавание и уничтожение чужеродных и дефектных клеток. Правда, ученые признают, что энергетически «заряженные» макрофаги каким-то образом атакуют опухоль и в присутствии большого количества CD47.