

## Ефективність протезфлазиду в комплексі медичної реабілітації жінок з непліддям імунного генезу

О.В.Курбацька

*Луганський державний медичний університет,  
відділ екологічної генетики та імунології Українського  
наукового центру медичної генетики АМН України*

Непліддя, обумовлене імунологічними факторами, на сьогодні залишається найменш вивченим [1, 2, 6, 12]. Вельми перспективним є удосконалення методів консервативного лікування та реабілітації таких подружніх пар. Нами раніше детально було вивчено імунологічні аспекти імунного непліддя [3, 5] та патогенетично обґрунтовано доцільність використання диференційованої імунокорекції в комплексі лікування таких жінок [4]. Тому нами поряд з диференційованою імунокорекцією було використано метод імунореабілітації як допоміжний засіб до запліднення. З цією метою нашу увагу привернув новий вітчизняний препарат рослинного походження з імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями протезфлазид – індуктор синтезу ендogenous альфа-, гама-інтерферону, який володіє апоптозомодуючою активністю, має виражені імунокоригуючі та антиоксидантні властивості [7].

**Метою** даної роботи було вивчення ефективності імунореабілітації з використанням протезфлазиду у жінок з непліддям, обумовленим імунологічними факторами.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 34 жінки віком від 19 до 35 років, які не завагітніли протягом 10 менструальних циклів після проведеного загальноприйнятого лікування непліддя, обумовленого імунологічними факторами. 12 жінок з числа цих обстежених раніше вже отримали 2-3 курси диференційованої імунокорекції з використанням сучасних препаратів тимусу, циклоферону, інтерферонів та ербісолу. Такі курси імунотерапії проводилися протягом 6 місяців на тлі механічної контрацепції та загальноприйнятого лікування. Решта 22 пацієнтки пройшли курс лікування без включення диференційованої імунокорекції, яке включало, як правило, шестимісячну контрацепцію, комплекс вітамінів, антигістамінних препаратів, антибіотики та естрогени. В подальшому у 12-ти з обстежених операція штучної інсеминації видалася неефективною; решті 22 жінкам не вдалося завагітніти під час природних статевих стосунків.

Тому в якості імунореабілітації 19 жінкам з числа 34 обстежених (основна група) ми призначили протезфлазид по 5-8 крапель тричі усередину поспіль протягом одного місяця в залежності від ступеня вираженості змін з боку імунних показників напередодні початку реабілітації. Час такої терапії складав 4-6 місяців з перервами у 2-3 місяці у разі відсутності вагітності після негативного результату штучної інсеминації. Групу співставлення склали решта 15 жінок, яким протезфлазид не призначався.

Поряд з загальноприйнятим лабораторним обстеженням у жінок проводились спеціальні імунологічні. Визначався вміст Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/кілерів в цитотоксичному тесті [10] з застосуванням моноклональних антитіл класів CD3<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> фірми Ortho Dyagnostic Systems Inc (США). Рівень ЦІК визначали засобом преципітації [11] у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон [9] з виділенням фракцій різної седиментації - велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) комплексів. Вираженість аутоімунних реакцій до тканинних аутоантигенів (тимусного антигену - ТА, комплексного антигену з простати - АПр та яєчка - АЯ, ліпопротеїду печінки людини - ЛПЛ) оцінювали за допомогою реакції гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ) у каплярному тесті [8].

### Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведеного динамічного спостереження встановлено, що у жінок, які вихідно не отримували імунокоригуючої терапії зі застосуванням диференційованої імунокорекції (ДІ), суттєвих змін з боку клітинних та гуморальних показників імунітету не виявлено; тоді як у разі використанням ДІ в якості допоміжного засобу лікування імунологічного непліддя імунні показники значно покращилися (табл. 1).

Проведені спостереження дозволили встановити, що включення протезфлазиду з метою імунореабілітації у 19-ти з 34-х жінок сприяло більш вираженій позитивній динаміці вивчених імунологічних показників порівняно з іншими 15 жінками, яким імунореабілітація не призначалася. Це проявлялося тим, що у перших пацієнток відмічалася подальше зниження рівня загальних ЦІК з його нормалізацією (до  $1,99 \pm 0,3$  г/л;  $P > 0,1$  у спів-

ставленні з показником контрольної групи) на тлі чіткої тенденції до ліквідації Т-лімфопенії (у відносному вирахованні  $72,4 \pm 2,2\%$ ;  $P > 0,1$  та в абсолютному -  $1,32 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P > 0,05$ ). Показово, що у всіх цих 19 пацієнток після імунореабілітації з використанням протекфлазиду не відмічалось дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин, при цьому число як клітин з фенотипом CD4+ (Т-хелпери/індуктори), так і CD8+ (Т-супресори/кілери) було в межах норми. Внаслідок цього імунорегуляторний індекс Th/Ts від норми не відрізнявся ( $P > 0,1$ ). В той же час у половині випадків у жінок, яким не проводилася імунореабілітація, мало місце недостатнє зростання як кількості Т-лімфоцитів, так і Т-хелперів/індукторів, у результаті чого імунорегуляторний індекс був менше від показника контрольної групи.

Поряд з цим мало місце більш істотне зниження рівня найбільш патогенних дрібномолекулярних фракцій ЦІК (<11S) як в абсолютному вирахованні (з  $0,79 \pm 0,02$  г/л до  $0,48 \pm 0,03$  г/л;  $P < 0,001$ ), так і відносному (з  $34,2 \pm 2,2\%$  до  $24,2 \pm 1,5\%$ ;  $P < 0,05$ ). При цьому отримані значення даного показника після завершення імунореабілітації у більшості жінок, які отримували протекфлазид, були у межах норми.

**Таблиця 1**

**Деякі показники імунітету у жінок з імунним непліддям напередодні імунореабілітації (M±m)**

Показники	До лікування	Хворі без ДІ, n=22	P	Хворі з ДІ, n=12	P
CD-3+, % 10 <sup>9</sup> /л	54,1±1,2 0,87±0,02	58,2±2,2 0,99±0,14	>0,1 >0,05	69,1±1,2 1,31±0,22	<0,05 <0,001
CD-4+, % 10 <sup>9</sup> /л	30,9±1,3 0,49±0,02	32,1±1,2 0,55±0,08	>0,1 <0,05	46,2±1,1 0,88±0,02	<0,01 <0,001
CD-8+, % 10 <sup>9</sup> /л	23,5±1,6 0,38±0,03	24,4±1,3 0,42±0,09	>0,1 >0,05	26,2±1,2 0,49±0,04	<0,05 <0,01
CD4/CD8	1,31±0,03	1,32±0,07	>0,1	1,76±0,03	<0,01
CD-22+, % 10 <sup>9</sup> /л	19,6±1,2 0,32±0,03	18,9±0,3 0,32±0,06	>0,05 >0,1	18,1±1,2 0,34±0,02	<0,05 >0,1
ЦІК заг., г/л	2,29±0,22	2,15±0,16	>0,1	2,09±0,03	<0,05
11S-19S, % г/л	36,9±1,8 0,83±0,04	35,2±2,1 0,76±0,19	>0,1 <0,05	33,1±1,6 0,69±0,02	<0,05 <0,01
<11S, % г/л	33,9±1,9 0,78±0,05	34,6±1,3 0,74±0,02	>0,1 >0,05	29,6±0,7 0,62±0,01	<0,05 <0,01

**Примітка:** ДІ - диференційована імунокорекція; P - достовірність різниці між показником до та після лікування

В цілому сума найбільш патогенних середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій ЦІК складала  $54,4 \pm 1,2\%$  ( $P > 0,1$  у співставленні з показником контрольної групи). В той же час у жінок, яким не проводилася імунореабілітація, сума (11S-19S) та (<11S) імунних фракцій складала у середньому  $69,6 \pm 0,7\%$  ( $P < 0,05$ ), що вказувало на збереження дисбалансу різномолекулярних фракцій ЦІК і утримання на патологічному рівні імунокомплексних реакцій. Математичні дані щодо вищевикладеного узагальнено в табл. 2.

Після прийому протекфлазиду відмічалось більш істотне зростання індексів РГМЛ і в більшості випадків їх нормалізація, що вказувало на зниження супеня вираженості аутоенсибілізації у даного контингенту жінок. Показово, що більш значно збільшувалися і набували меж норми індекси РГМЛ з ТА ( $1,04 \pm 0,04$ ;  $P > 0,1$  у порівнянні з показником контрольної групи) і ЛПЛ ( $1,02 \pm 0,03$ ;  $P > 0,05$ ), що свідчило про зниження активності аутоімунного компонента в організмі жінок, які приймали протекфлазид. Такої суттєвої динаміки з боку показників РГМЛ у пацієнток, яким не проводилася імунореабілітація, нами не відмічено.

**Таблиця 2**

**Вплив протекфлазиду як засобу імунореабілітації на деякі показники імунітету у жінок з імунним непліддям (M±m)**

Показник	Контроль на група, n=35	Основна група, n=34	P	Група співставлення, n=12	P
CD-3+, % 10 <sup>9</sup> /л	75,5±1,8 1,36±0,03	72,4±2,2 1,32±0,16	>0,1 >0,05	69,3±0,8 1,17±0,22	<0,05 <0,05
CD-4+, % 10 <sup>9</sup> /л	50,3±1,5 0,82±0,03	48,5±1,2 0,87±0,02	>0,05 >0,05	45,2±1,4 0,76±0,02	<0,05 <0,05
CD4/CD8	2,05±0,06	1,92±0,32	>0,1	1,87±0,22	<0,05

ЦК заг., г/л	1,88±0,23	1,99±0,3	>0,0 5	2,03±0,06	<0,0 1
11S-19S, %	31,3±1,0	30,2±1,4	>0,1	33,2±1,5	<0,0 5
г/л	0,59±0,02	0,60±0,14	>0,0 5	0,68±0,02	<0,0 1
<11S, %	21,5±0,9	24,2±1,5	>0,0 5	28,3±0,3	<0,0 1
г/л	0,40±0,02	0,48±0,03	>0,1	0,57±0,02	<0,0 1

**Примітка:** Р - достовірність різниці між показником до та після імунореабілітації

Рівень лізоциму сироватки також більш істотно збільшувався саме у жінок, які отримували імунореабілітацію, причому більш, ніж в половині випадків даний показник дорівнював норми (10,2±0,3 мкг/мл; Р>0,05). Аналогічна тенденція відмічалася і стосовно рівня лізоциму шийчного слизу.

Проведення імунореабілітації зі застосуванням протекфлазиду у жінок з імунологічним непліддям сприяло подальшому покращенню і в більшості випадків відновленню імунних показників, що полягало у ліквідації явищ вторинної імунологічної недостатності, патологічного рівня аутоімунних та імунокомплексних реакцій. Поряд з цим мало місце значне зниження титру антиспермальних антитіл в шийчному слизу, навіть до їх повного зникнення в більшості випадків. В подальшому протягом 3-6-ти місяців 7 з цих 19-ти (36,8%) жінок завагітніли природним шляхом, тоді як у групі співставлення (без імунореабілітації) вагітність настала лише у 2-х з 15-ти (13,2%).

Екстракорпоральне запліднення та трансплантація ембріону за бажанням подружжя з імунологічним непліддям, показаннями до чого була неефективність проведеного лікування, проведена у 2 (2,5%) пацієнток основної групи (яким застосовувалася диференційована імунокорекція) та 3 (3,2%) групи співставлення.

При аналізі перебігу вагітності у жінок основної групи та групи співставлення відмічено, що менше число ускладнень відмічалася у перших з них. Всі діти народилися живими у задовільному стані. Період ранньої адаптації та ранній неонатальний період у народжених відхилень від меж норми не мав. Післяпологовий період у породіль основної групи перебігав задовільно, гнійно-запальних ускладнень не відмічено ні в одному випадку, тоді як у породіль групи співставлення мали випадки післяпологових септичних захворювань.

Отже, застосування диференційованої імунокорекції та повторних курсів імунореабілітації з використанням протекфлазиду на етапі до настання вагітності у жінок з непліддям, обумовленим імунологічними факторами, забезпечує, ймовірно, такі зміни в організмі жінки, при яких, можливо, створюються сприятливі умови для запліднення та розвитку плода. Вищевказане необхідно врахувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів у неплідних подружніх пар.

### Література

1. Ван ден Эдде. Исследование и лечение бесплодных пар: рекомендации ESHRE в клинической и лабораторной практике // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.-2000.-№ 4.-С.85-93.
2. Курбацька О.В. Психологічні аспекти обстеження та лікування подружніх пар при неплідності // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2001.- Вип. 6 (38).- С. 241-246.
3. Курбацька О.В. Кореляційний взаємозв'язок між клітинними показниками та факторами гуморального імунітету у жінок з непліддям // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 2 (41).- С. 88-94.
4. Курбацька О.В. Вплив диференційованої імунокорекції з ентеросорбцією на рівень циркулюючих імунних комплексів та деяких показників природної антиінфекційної резистентності у жінок з непліддям імунного генезу // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 4 (43).- С. 157-163.
5. Курбацька О.В. Стан природної антиінфекційної резистентності та системного імунітету у жінок з непліддям, обумовленим імунологічними факторами // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 5 (44).- С. 265-271.
6. Парацук Ю.С. Бесплодие в браке. - Киев: Здоров'я, 1994. - 203 с.
7. Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002.-69 с.
8. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации / Под ред. Е.Ф.Чернушенко. - Киев: МЗ Украины, 1988. - 23 с.
9. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело. - 1986. - № 3. - С. 159 - 161.
10. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаборат. дело. - 1989. - № 6. - С.71-72.
11. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб.дело.-1990.- № 6.- С.116-118.
12. Функциональная диагностика в акушерстве и гинекологии / Под ред. Г.П. Максимова. - Киев: Здоровья, 1989. - 222 с.