

©С. П. Польова, О. В. Романюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ІМУНО-ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ПОРУШЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК, ЩО ХВОРІЮТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

ІМУНО-ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ПОРУШЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК, ЩО ХВОРІЮТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ. У статті наведені дані дослідження показників неспецифічного та специфічного імунного захисту в пацієнток із порушеннями менструального циклу, що хворіють на туберкульоз (ТБ) легень. Показано, що менструальний цикл у даної когорти жінок зазнає суттєвих порушень завдяки змінам неспецифічної системи протиінфекційного захисту та клітинній ланці системи імунітету. Встановлена роль гуморальної ланки системного імунітету у комплексі порушень менструальної функції у пацієнток, що хворіють на туберкульоз.

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН, БОЛЕЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ. В статье приведены данные исследования показателей неспецифической и специфической иммунной защиты у пациенток с нарушениями менструального цикла, болеющих туберкулезом легких. Показано, что менструальный цикл у данной категории женщин испытывает существенные изменения благодаря показателям неспецифической системы противоинфекционной защиты и клеточному звену системы иммунитета. Установлена роль гуморального звена системного иммунитета в комплексе нарушений менструальной функции у пациенток, болеющих туберкулезом.

IMMUNO-HORMONAL HEMOSTASIS UNDER MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN WOMEN WITH TUBERCULOSIS. The article presents research data of indicators of non-specific and specific immune resistance in patients with menstrual cycle irregularities (MCI), with pulmonary tuberculosis. It is shown that the menstrual cycle (MC) in this cohort of women undergoes significant changes due to violations of non-specific immune defense system and a cellular link of the immune system, which provides regulation of phagocytosis and lysis of Mycobacterium tuberculosis and form the anti-tuberculosis immunity. Study of systemic humoral immunity in women with TB showed significant role of specific humoral immunity in the MCI complex in women with TB because antibodies to mycobacterial antigens circulate in the blood under the presence of any form of tuberculosis.

Ключові слова: менструальний цикл, туберкульоз, лімфоцити, імунітет, діагностика.

Ключевые слова: менструальный цикл, туберкулез, лимфоциты, иммунитет, диагностика.

Key words: menstrual cycle, tuberculosis, lymphocytes, immunity diagnostics.

ВСТУП. У комплексному лікуванні вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) із сучасних позицій одночасно застосовують декілька препаратів, які негативно впливають на гормональний і стероїдний обмін, не сприяють гормональному гомеостазу та стану репродуктивної системи у жінок [4, 5]. Порушення менструального циклу (ПМЦ) у даного контингенту жінок переважно пов'язані з інтоксикаційною дією хіміопрепаратів на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, що зумовлює виникнення низки гінекологічних захворювань [1, 4, 5]. За умов туберкульозу ПМЦ трапляється у 36,8 % осіб [6]. Застосування хіміотерапії проти ТБ у жінок фертильного віку привело до необхідності визначити вплив туберкульозного ураження на менструальну функцію, репродуктивні органи, реактивність організму, стан гормональної та ендокринної системи жінок [2, 3, 7, 9].

Механізмом захисту організму за умов туберкульозу є Т-ланка імунної системи, яка здійснює регуляцію фагоцитозу і лізису мікобактерій та формує протитуберкульозний імунітет. Роль специфічної гуморальної ланки імунітету у комплексі захисних реакцій у жінок, хворих на ТБ, є також суттєвою, проте висвітлена у літературі недостатньо [5, 6, 8]. Антитіла до мікобактеріальних антигенів циркулюють у крові за наявності будь-якої форми туберкульозу, проте імунна відповідь на антитіла до ТБ індивідуальна та складна і залежить від багатьох чинників.

Мета роботи – визначити механізми неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту при порушенні менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено обстеження 48 пацієнток репродуктивного віку, що хворіють на ТБ легень (основна група), 30 здорових жінок (контрольна група). Середній вік склав 29,7±3,5 роки. Репродуктивну функцію пацієнток вивчали такими загальноприйнятими в гінекології методами діагностики, як: анамнезу захворювання, клінічно-лабораторні методи, гормональне та інструментальне обстеження.

Цільну кров досліджували на гематологічному аналізаторі «Ce1trak-11» фірми «Ваег» (Австрія). Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували за визначенням фагоцитарного числа та фагоцитарної активності у відсотках фагоцитуючих клітин. Основні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів проводили у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Москва). Рівень імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG, IgA) у сироватці крові визначали прямим методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу показав, що в 11 (22,9 %) пацієнток основної групи мало місце пізнь менархе. Порушення репродуктивної функції проявляли-

ся альгодисменореєю – у 13 (27,0 %) осіб, дисменореєю – у 7 (14,5 %) жінок; у 3 (6,2 %) – гіперполіменореєю, опсоменореєю – у 2 (8,6 %) та аменореєю – в однієї (2,0 %) пацієнтки. Дослідження гормональної функції показали, що в цілому за наявності ТБ легень ПМЦ більшою мірою визначалися гіперестрогенемією. Рівень фолікулостимулювального гормону (ФСГ) жінок основної групи сягав до $12,9 \pm 1,1$ МО/мл проти $8,6 \pm 1,2$ МО/мл у контролі; лютеїнізуючого гормону (ЛГ) – $12,7 \pm 1,2$ МО/мл проти $8,3 \pm 1,1$ у контролі; естрадіолу (Е) – $96,8 \pm 3,2$ Пг/мл проти $79,1 \pm 2,1$ у контролі і прогестерону (Пг) – $19,5 \pm 3,4$ нмоль/л проти $17,7 \pm 2,7$ нмоль/л у контролі.

У пацієток основної групи встановлені суттєві зміни показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту: III ступінь імунних порушень виявлено у 50 % жінок основної групи, II – у 37 %, і III – у 12,5 % осіб. Серед здорових жінок у 5 (16,6 %) спостерігали незначне зростання (на 17,4 %) імунологічного коефіцієнта, що, можливо, є наслідком гормональних змін у динаміці МЦ, проте імунні зрушення у даній категорії пацієток не виходили за межі I ступеня.

Результати визначення неспецифічного протиінфекційного захисту за наявності ВДТБ легень у жінок репродуктивного віку показали суттєві порушення імунного гомеостазу: фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів знижувалася на 16,4 % при зростанні їх бактерицидної активності на 57,9 %. Потенційна здатність до бактерицидної активності фагоцитувальних клітин у даної когорти жінок знижувалася на 40,0 %, що призводило до незавершеності фагоцитозу. Показник фагоцитарного резерву знижувався у 3,42 раза, а імунологічний коефіцієнт зростав на 85,9 %. При цьому відносна кількість 0-лімфоцитів (кілінгова функція 0-лімфоцитів), їх аналітичний індекс і вміст катіонних білків суттєво не змінювалися.

Враховуючи, що за умов ТБ переважно формується клітинна імунна відповідь, наступним етапом було вивчення показників клітинної ланки системного імунітету при ПМЦ у жінок, хворих на ТБ.

У частини жінок контрольної групи ступінь імунних порушень (I ступінь) характеризувався неістотними змінами і показники клітинної ланки системного імунітету знаходилися у межах показників здорових жінок. Вказані відхилення розглядали як адекватну реакцію системи імунітету на гормональний гомеостаз у динаміці МЦ.

У пацієток основної групи встановлена тенденція до зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів ($CD3^+$ -клітин) на 10,7 % ($p < 0,05$), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) – на 16,5 % ($p < 0,05$) та $CD4^+$ -лімфоцитів – на 33,4 %. При цьому зростала відносна кількість $CD8^+$ -лімфоцитів на 19,2 %, проліферативна здатність Т-лімфоцитів на ППД – у 3,19 раза, лейко-Т-клітинний індекс – на 33,3 %, що підтверджує дефіцит загальної пулу Т-лімфоцитів, та імунологічний коефіцієнт – на 17,4 %. Все це є свідченням формування набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом зі зниженням на 62,6 % імунорегуляторного індексу (табл. 1).

Із зменшенням абсолютної та відносної кількості сумарних лімфоцитів різко знижувався вміст загальної популяції Т-лімфоцитів ($CD3^+$), і, особливо, субпопуляцій $CD4^+$ -лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) при зростанні вмісту $CD8^+$ -лімфоцитів (Т-цитотоксичні) і популяцій В-лімфоцитів ($CD20^+$). Перерозподіл чисельного співвідношення Т-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів (ІРІ) призвів до зниження майже у два рази показника $CD4^+/CD8^+$ у жінок, хворих на ТБ, який наближався до 1 ($1,34 \pm 0,05$), що свідчить про напружену роботу імунної системи та формування набутого імунодефіцитного стану, надмірне перевантаження імунної системи жінок, хворих на ТБ, що суттєво відображається на ПМЦ.

Дослідження гуморальної ланки системного імунітету у жінок, хворих на ТБ, показали (табл. 2), що у даній когорти пацієток встановлені більш суттєві порушення: I, II та III ступені імунних порушень встановлені однаково часто серед пацієток основної групи – по 33,3 %. При цьому відносна кількість В-лімфоцитів ($CD20^+$ -клітин) зростала на 46,5 %, проте загальна функціональна здатність знижувалася на 5,6 % щодо синтезу та продукції імуногло-

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у жінок, хворих на туберкульоз легень

Показники	Одиниці виміру	Жінки досліджуваних груп				P
		основна група (n=48) (M±m)	СІП	контрольна група (n=30) (M±m)	СІП	
Загальний пул Т-лімфоцитів ($CD3^+$)	%	$62,80 \pm 2,41$	I	$73,90 \pm 2,89$	I	<0,01
Субпопуляції Т-лімфоцитів:						
– $CD4^+$	%	$36,40 \pm 1,61$	I	$46,10 \pm 1,99$	I	>0,05
– $CD8^+$	%	$26,30 \pm 1,24$	I	$21,80 \pm 1,17$	I	>0,05
ІРІ ($CD4^+/CD8^+$)	од.	$1,38 \pm 0,05$	II	$2,10 \pm 0,08$	I	<0,05
Лейко-Т-клітинний індекс	од.	$0,13 \pm 0,02$	I	$0,10 \pm 0,02$	I	>0,05
РБТЛ:						
– з ФГА	%	$51,73 \pm 0,84$	I	$61,40 \pm 1,52$	I	<0,01
– з ППД	%	$3,92 \pm 0,37$	III	$1,32 \pm 0,16$	I	<0,01
Імунологічний коефіцієнт	%	$26,75 \pm 1,03$	II	$16,91 \pm 0,97$	I	<0,01

Примітки:

1. СІП – ступінь імунних порушень.

2. P – порівняння показників жінок основної групи з показниками контрольної групи.

Таблиця 2. Показники гуморальної ланки системного імунітету в жінок, хворих на туберкульоз легень

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=48)		Контрольна група (n=30)		P
		пацієнтки, хворі на туберкульоз легень (M±m)	СІП	здорові жінки (n=32) (M±m)	СІП	
В-лімфоцити (CD ²⁰⁺)	%	18,52±1,23	II	12,64±1,17	I	<0,01
Лейко-В-клітинний індекс	од.	0,42±0,05	I	0,53±0,05	I	<0,05
Концентрація імуноглобулінів	г/л	15,44±0,37	I	16,31±0,46	I	<0,05
IgM	г/л	2,77±0,18	III	1,32±0,17	II	<0,05
IgG	г/л	10,13±0,63	II	13,50±0,88	I	<0,05
IgA	г/л	2,54±0,29	III	1,49±0,34	I	<0,05

Примітки:

1. СІП – ступінь імунних порушень.

2. P – порівняння показників жінок основної групи з показниками здорових жінок.

булінів основних класів. Негативним виявилось зниження рівня IgG на 33,2 %, які виконують основну захисну роль у протипатогенній захисті, зростала концентрація IgM на 53,8 % та IgA на 81,4 %.

У здорових жінок зменшилася відносна кількість В-лімфоцитів (CD²⁰⁺ клітин) на 17,0 %, спостерігалася тенденція до зростання лейкоцитарного В-клітинного індексу та зниження рівня сироваткового IgA на 6,4 %. Концентрація IgM та IgG мала тенденцію до зростання. У цієї категорії пацієнток ступінь імунних порушень не виходив за межі першого рівня, що не потребує імунокорекції. Таким чином, ПМЦ у жінок, хворих на ТБ легень, супроводжується зниженням функціональної здатності В-лімфоцитів, незважаючи на компенсаторне збільшення їх відносної кількості у периферійній крові.

Оцінка досліджуваних показників імуно-гормонального гомеостазу у жінок, хворих на ТБ, упродовж МЦ засвідчує, що системний імунітет є нестійким, його ланки працюють у напруженому режимі, що слід враховувати при призначенні коригуючої гормональної терапії.

ВИСНОВОК. У пацієнток репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, формується набутий імунодефіцитний стан за клітинним типом зі зниженням відносної кількості Т-лімфоцитів, зростанням супресорного компонента імунної відповіді, що сприяє порушенням менструальної функції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У наступних дослідженнях планується вивчення рівня цитокінового профілю при порушенні менструальної функції у жінок, хворих на туберкульоз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Концепція Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 роки» / Кабінет Міністрів України. Розпорядження від 27 квітня 2006 р. № 244-р. м. Київ. – Нормативно-правові документи: Медичний індекс – акушерство та гінекологія. – 2006. – № 4. – С. 24–26.
2. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов у женщин, больных туберкулезом / Р. М. Айдамирова, О. Г. Жученко, А. Е. Грабарник [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 19–20.
3. Антипкін Ю. Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю. Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.
4. К вопросу о патологии иммунитета при туберкулезе легких / В. В. Новицкий, О. В. Воронкова, О. И. Уразова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – № 1. – С. 15–18.

5. Клічук Р. В. Порушення репродуктивного здоров'я у жінок, хворих на туберкульоз легень / Р. В. Клічук, С. П. Польова, А. М. Більковська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 4 (38). – С. 46–48.
6. Клічук Р. В. Чинники ризику розвитку туберкульозу у жінок репродуктивного віку / Р. В. Клічук, С. П. Польова // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 1 (129). – С. 38–40.
7. Тодоріко Л. Д. Сучасні аспекти перебігу туберкульозу легень у жінок / Л. Д. Тодоріко // Мед. аспекти здоров'я жінки. – 2015. – № 4 (90). – С. 56–61.
8. Чернушенко К. Ф. Імунологічні методи у діагностиці туберкульозу / К. Ф. Чернушенко // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 2 (32). – С. 61–66.
9. Kothari A. Tuberculosis and pregnancy. Results of a study in a high prevalence area in London / A. Kothari, N. Mahadevan, J. Girling // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 48–55.

Отримано 09.02.16