

Autoantikehade osa naiseviljatuse tekkes

Aive Kalinina, Kadri Matt – TÜ naistekliinik

viljatuse põhjus, autoimmuunhaigus, endometrioos, polütsüstiliste munasarjade sündroom, primaarne ovariaalne puudulikkus, antifosfolipiid-antikehade sündroom

Viljatuse on suurema osa täiskasvanud inimeste jaoks oluline isiklik, kuid samas ka rahvuslik, kultuuriline ja meditsiiniline probleem kõikides ühiskondades. Eestis on mitteametlikel andmeil üle 20 000 viljatu paari. Väikse sündimuse ja negatiivse iibe tõttu on eriti oluline täpsustada paaride viljatuse põhjusi ning etiopatogeneesi, et välja töötada ning rakendada sobivaimaid diagnostilisi ja ravimeetmeid.

Viljatust ehk infertiilsust defineeritakse kui võimetust rasestuda või viljastada ning naistel rasedust edukalt lõpuni kanda. Viljatust diagnoositakse last soovival paaril, kes pärast üheaastast regulaarset suguelu (rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata) ei ole järglast saanud. Eristatakse primaarset viljatust, kui naine pole kunagi rasestunud, ja sekundaarset viljatust, kui naine ei ole rasestunud (või sünnitanud eluvõimelist last) viimase aasta jooksul (1).

Viljatuse põhjused, idiopaatilise infertiilsuse

Kliiniliste uuringute põhjal on naiseviljatuse põhjused järgmised: 30%-l ovulatsioonihäired, 20%-l munajuhade kahjustus, 10–15%-l nn emakakaela patoloogia ja 20%-l juhtudest endometrioos. Mehepoolsetest põhjustest tingituna on infertiilsed 30–40% paaridest. Erinevate autorite andmetel esineb paaride esmast viljatust Läänemaades 3–6% ja teisest viljatust 2–10% (2–4).

Kirjanduse andmeil ei õnnestu 15–20%-l tahtmatu lastetusega paaridest viljatuse põhjust selgitada. Selliseid juhtumeid käsitletakse kui seletamatut põhjusega (idiopaatilise) viljatust, kuigi enamasti seostatakse infertiilsuse geneesi autoimmuunsete fenomenidega ja autoantikehade tekkega.

Immuunmodulatsioonist tulenev hormonaalsüsteemi regulatsiooni häire, kahjustatud follikulogenees või munaraku küpsemine ja selle

kvaliteedi halvenemine, samuti vead sugurakkudes võiksid olla idiopaatilise viljatuse kujunemise põhjuseks (5, 6).

Sagedasemad autoimmuunse geneesiga seotud infertiilsuse põhjused esinevad endometrioosi, esmase munasarjade puudulikkuse ja polütsüstiliste munasarjade sündroomiga, samuti autoimmuunhaigustega naistel.

Autoimmuunhaigus võib kujuneda, kui kehaomase peptiidiga reageerivad potentsiaalselt autoreaktiivsed T-rakkude eellasi tüümuses ei surmata. Tüümusest väljudes võivad autoreaktiivsed T-rakud spetsiifilise peptiidiga kokku puutel aktiveeruda ja olla autoimmuunsete reaktsioonide vallandumise põhjuseks. Autoimmuunhaiguste puhul kaasneb autoreaktiivsete T-rakkude tekkega ka sama autoantigeeni vastu suunatud autoantikehade teke. Autoantikehad võivad olla IgG, IgM või IgA tüüpi. Sidekoehaiguste diagnostikas on kliiniliselt väärtuslikumad IgG-tüüpi antikehad.

Eristatakse organspetsiifilisi autoimmuunhaigusi, mille korral autoantigeeniks on organspetsiifiline ensüüm või retseptor. Võimalik tekkiv koekahjustus piirdub siis vaid selle elundi rakkudega. Organspetsiifilised autoimmuunhaigused on Addisoni tõbi, Goodpasture'i sündroom, Hashimoto türeoidiit ja insuliin-sõltuv diabeet.

Süsteemsetele autoimmuunhaigustele on tüüpiline sidekoekahjustus, mis ei piirdu vaid kindla elundiga. Autoantigeeniks on sidekoe ja rakutuuma

komponendid. Rakkude kahjustus kujuneb peamiselt autoantikehade tekke ja immuunkomplekside ladestumise kaudu. Süsteemsed autoimmuunhaigused on reumatoidartriit, sklerodermia ja süsteemne erütematoosne luupus. Autoimmuunhaigustega naistel kaasneb sageli esmane või teisene viljatust (7, 8).

Endometriosis on günekoloogiline haigus, mis esineb reproduktiivses eas naistel. Haiguse etioloogia on mitmeteguriline: endometriosis võivad põhjustada nii geneetilised kui keskkonnategurid, aga ka immunoloogilised tegurid. Lüsosoomid, komplement ja nn akuutse faasi valgud vahendavad sünnipärasest immuunsust, T- ja B-lümfotsüüdid ning immuunoglobuliinid ja tsütokiinid adaptatiivset immuunsust.

Endometriosis korral väljenduvad immuunoloogilised kõrvalekalded T-helper-rakkude ja lümfotsüütide tsütotoksilisuse kasvus ning immuunoglobuliinide produktsiooni suurenemises. Peritoneaalsetest teguritest tingituna intensiivistub sperma fagotsütoos peritoneaalsetes makrofaagides, alaneb spermatosoidi seandumisvõime munarakuga. Interleukiin-1 (IL-1) ja TNF- α kontsentratsioon kasvab ja NK-rakkude aktiivsus väheneb. Immuunreaktsiooni käigus moodustuvad nii anti-endometriaalsed kui ka mitte-organ-spetsiifilised autoantikehad. Haiguse pärandumine esimese astme sugulastele toimub polügeense/multifaktoriaalse mehhanismi kaudu.

Seega esinevad endometriosis korral autoimmuunhaigusele iseloomulikud tüüpilised tunnused: polükloonaalsete B-rakkude aktivatsioon ja koekahjustus. Haigestuvad vaid naised, samuti kaasneb pärilik tegur. Sagedamini tuvastatakse endometriosis puhul anti-endometriaalseid ja anti-ovariaalseid antikehi. Blastotsüsti implantatsioon pärssitakse peritoneaalvedelikus suurenenud TNF- α ja INF- γ -tõttu. Patoloogiline immuunfunktsioon võib olla peamiseks viljatuse ja spontaanabortide patogeneesi aluseks endometriosisiga naistel. Endometriosis korral on leitud kuni 60%-l patsientidest antifosfolipiid-antikehi. Antiöstrogeenid, gestageenid ja gonadotropiini vabastaja-

hormooni (GNRH) analoogid aitavad vähendada autoimmuunsusega seotud viljatust endometriosis korral. Immuunmodulaatorid pärssivad makrofaagide aktiivsust ja tsütokiinide produktsiooni, mistõttu väheneb ka endometriosisiga seotud lokaalne põletikuline reaktsioon (9).

Polütsüstiliste munasarjade haigust/sündroomi (PCOS) diagnoositakse, kui kliiniliselt on tegemist hüperandrogenismi nähtudega ja kollaskeha ehk luteiniseeriva hormooni (LH) liigse sekretsiooniga, sonograafiliselt on nähtavad tüüpilised polütsüstilised munasarjad koos strooma hüperplaasiaga. Enamasti kaasneb düsmetaboolne sündroom, krooniline anovulatsioon ja viljatust.

Viimaste seisukohtade järgi on tegemist immuunoloogilistest teguritest, sh tsütokiinide ebaadekvaatsest produktsioonist põhjustatud põletikulise reaktsiooniga, sageli leitakse anti-ovariaalseid autoantikehi (10).

Primaarne ovariaalne puudulikkus (POF) ehk enneaegne menopaus diagnoositakse naispatsiendil, kelle munasarjapuudulikkus kujuneb enne 35.–40. eluaastat. POF on olemuselt heterogeenne haigus. Patogeneesi on haaratud kromosomaalsed, geneetilised, ensümaatilised ja iatrogenesed tegurid. Hormonaalsetest muutustest on postmenopausis naisele iseloomulik gonadotropiinide sisalduse oluline suurenemine seerumis ja hüpööstrogeneemia. Haiguse kliiniliseks väljenduseks on krooniline anovulatsioon ja sekundaarse amenorröa ning osteoporoosiliste muutuste sagenemine. Histopatogeneetilisel eristatakse follikulaarset ja afollikulaarset vormi.

Idiopaatiline ovariaalne puudulikkus on 2–10%-l juhtudest seotud Addisoni tõve ehk adrenaalse autoimmuunsusega. Kuni 14%-l POFiga patsientidest leitakse ka kilpnäärmevastaseid autoantikehi.

Primaarne munasarjade puudulikkus kujuneb munasarja teekarakkude folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja LH-retseptorite blokeerimisel antikehade poolt. Rakulise immuunsuse patoloogia kujundavad monotsüüdid, T- ja B-rakud (11). POFi autoimmuunsetes reaktsioonides on olulised

seerumis esinevad steroidrakkude autoantikehad: 3 β -hüdroksüsteroid hüdrogenaasi (3 β -HSD) ja 17 α -hüdroksülaasi (17 α -OH) autoantikehad ning P450_{scc}-antikehad. (12).

Eestis puuduvad seni põhjalikud uuringud paaride viljatuse, samuti naiste ja meeste reproduktiivtervise kohta. Tartu Ülikooli nais-üliõpilaste reproduktiivse tervise uuringud viitavad aga üsna sagedastele häiretele. 19%-l uuritavatest täheldati munasarja talitlushäireid, kusjuures kolmandikul võis põhjuseks olla polütsüstiliste munasarjade sündroom (13). Ka professor R. Uibo immunoloogide töörühma tehtud uuringud näitasid, et naistel võib viljatusega kaasneda mitmete autoimmunsete markerite, sealhulgas kardiolipiinivastaste antikehade esinemist. Mitmed uurimused on näidanud hormonaalsete ja immunoloogiliste paralleeluuringu suurt informatiivsust, seda just enneaegse ovariaalse puudulikkuse ja polütsüstiliste munasarjade sündroomi diagnostikas. Hiljutised uuringud (14, 15) näitasid IgA-tüüpi autoantikehade esinemissageduse suurenemist naistel subfertiilsuse korral ja järelduseks oli, et viljatusega naistel esines IgA-tüüpi parietaalrakkudevastaseid antikehi (PCA) ja tuumavastaseid antikehi (ANA) sagedamini kui teistel rahvastikurühmadel (16).

Tartu Ülikooli naistekliinikus naistearstide ja immunoloogide poolt 1999–2001 korraldatud autoantikehade uuringu põhjal järeldati, et viljatute naiste grupis esines 40,7%-l juhtudest erinevaid autoantikehi, kontrollrühmas aga 14,8% (määrati ANA, SMA, PCA, TMA, ARA, AMA, LKMA). Sagedamini leiti järglaste saamise võimetuse korral tuumavastaseid ja silelihaste antikehi (SMA) (K. Matt, ETF grant nr 3284, 1998–2002). Selle töö tulemused lubavad täpsustada hormonaalseid ja immunoloogilisi muutusi PCOSi ja endometrioosi korral.

Antifosfolipiid-antikehad (APL) on mitte-organspetsiifiliste autoantikehade rühm, kus tuntumaks esindajaks on kardiolipiinivastased antikehad (ACA). Kardiolipiinivastased antikehad reageerivad nii kardiolipiini kui ka selle

kofaktoriga. LA (luupus) antikehad on fosfolipiididevastased antikehad.

Raseduse varane katkemine on seotud uteroplatsentaarse tromboosi ja vasokonstriksiooniga. Protsess indutseerib rakumembraanide ebastabiilsust ja hüperagregatsiooni. Samas inhibeeritakse proteiin C aktivatsioon ja endoteeli plasminogeeni vabanemine, samuti pärsitakse ka prekallikreiini aktiivsust ja endoteeli.

Gleicher, uurides seoseid seletamatu põhjusega viljatuse, raseduse korduvate katkemiste ja/või kaasnevate autoimmuhaiguste korral, täheldas nimetatud patsientidel erinevaid autoantikehasid 70–88%-l juhtudest. Antifosfolipiid-antikehi tuvastatakse 45%-l väikese vaagna nakkustest ja 58%-l väikese vaagna liitelistest protsessidest põhjustatud viljatutel naispatsientidel (17). Et suurendada embrüo implantatsiooni tõenäosust abistava reproduktiooni protseduuril (IVF), on soovitatav enne IVFi seropositiivseid autoantikehade sündroomiga (kliiniliselt terveid) patsiente ravida väheses koguses hepariini ja aspiriiniga. Kõrgelt hinnatakse lühiajalise immuunsupressiivse ravi (16-beetametüülprednisolooniga doosides 16–60 mg) tõhusust enne IVF-protseduuri. Väike annus (150–300 mg) aspiriini parandab kahjustatud emaka perfusiooni ning tagab parema võimaluse rasedumiseks (18, 19).

Antifosfolipiid-antikehade sündroom on tihedalt seotud blastotsüsti implanteerumisega emaka irdkesta. Kuna fosfolipiidid paiknevad endoteeli pinnal, võivad antikehad pärssida trofoblasti invasiooni ja ekspansiooni, samuti kooriongonadotropiini sekretsiooni. Vigastatud trofoblastis/platsentas kujuneb tromboos. Kliiniliselt väljendub haigus habituuaalsete abortidena, loote hukuna, arteriaalsete või venoossete tromboosidena ning trombootsütopeeniana. 15–20%-l naistest, kellel oli 3 või enam raseduse katkemist, leiti antifosfolipiid-antikehi (20).

Naiseviljatuse tekkes peetakse oluliseks ka tuumavastaseid antikehi (**antinuklearsed antikehad**, ANA), mis on suunatud rakutuuma

erinevate komponentide vastu. Kliinilises praktikas on tähtsad IgG-tüüpi tuumaantikehad. **Anti-ds DNA-antikehad** (dsDND) on suunatud kaksikspiraalse DNA vastu.

Kilpnäärmevastased antikehad on kilpnäärmevastased peroksüdaasi antikehad (Anti-TPO Ab) ja türeoglobuliinivastased antikehad (Anti-TG Ab). Kilpnäärmevastased peroksüdaasi antikehad blokeerivad jodiidide oksüdeerumise, pärsivad kilpnäärme hormoonide T3 ja T4 sünteesi.

Silelihaskoevastased antikehad (SMA) on autoantikehad, mis reageerivad raku tsütoskeletiga. Nad moodustavad grupi, millel on palju erinevaid sihtantigeene (aktiin, desmiin jt). Eelnevalt mainitud autoantikehadel on seos trofoblasti implantatsiooni-puudulikkuse, spontaanabortide ja abistava reproduktsiooni ebaeduga (6, 20).

Autoantikehade kliiniline tähendus ja diagnostiline kasutamine

Primaarne munasarjapuudulikkus, endometrioos, polütsüstiliste munasarjade sündroom ja antifosfolipiid-antikehade sündroom on tihedalt seotud immuunsüsteemi häiretega. Autoantikehade leid ilma autoimmuunhaiguse esinemiseta on üsna sagedane nähtus. Seega on autoantikehade leiu korral nende kliiniline interpretatsioon keeruline ka viljatuse korral. Autoantikehade määramine viljatul paaril välistaks või kinnitaks osal juhtudel halva järglaste andmise võime kujunemise immunoloogilist geneesi ja aitaks hinnata nn ebaselge etioloogiaga viljatuse kujunemise riski. Autoimmuunse sündroomiga patsientide ravi võib tagada raseduse eduka kulu. Viljatuse immunoloogilise patogeneesi hüpoteesi kinnitamine faktilise materjaliga ning sobivaima ravimeetodi kasutamine tagab paremad tulemused erinevate abistava reproduktsiooni meetodite korral.

Teadmised ja info halva järglaste andmise võime ning viljatuse autoimmuunsete aspektide kohta vähendab patsiendi emotsionaalset stressi ja seda tänu seletamatu lahtiseletamisele.

Kokkuvõte

Autoimmuunhaigusi ja -ilminguid esineb naistel tunduvalt sagedamini kui meestel. Paariviljatuse korral jääb 15–20%-l juhtudest põhjus kliiniliselt selgusetuks. Kirjanduse andmeil on ebaselge etioloogiaga viljatuse põhjuseks kuni 30%-l juhtudest autoimmuunset tüüpi reaktsioonid.

Naiseviljatuse korral võivad autoantikehad kahjustada reproduktiivsüsteemi erinevaid elundeid ja kudesid, põhjustades nii põletikulisi muutusi, hormonaalset düsfunktsiooni või immunoloogilist tüüpi äratõukereaktsiooni. Tagajärjeks võib olla munaraku, seemneraku või viljastatud munaraku kahjustus, samuti endomeetriumi puudulikkusest tingitud implantatsioonihäire või embrüo hukkumine. Samal ajal võib infertiilsus olla esmaseks autoimmuunhaiguse väljenduseks.

Järglaste saamise häireid, sh naiseviljatust, seostatakse 15–25%-l juhtudest puuduliku immuunmodulatsiooniga selliste haiguste korral nagu endometrioos, polütsüstiliste munasarjade sündroom ja primaarne ovariaalne puudulikkus. Autoantikehade määramine on vajalik, et täpsustada võimalikke autoimmuunse geneesiga naiseviljatuse juhte. Sõeluuring oleks näidustatud sidekoehaigustele või teistele autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsientidel, samuti tuvastamata etioloogiaga raseduse korduva katkemise korral.

Uurimust on toetanud ETF (grant nr 3284).

Kirjandus

1. Matt K. See infertiilsus. Hippokrates 1999;7:406–9.
2. WHO Technical Report Series 820. Recent advances in medically assisted conception. Geneva 1992; P2.
3. Aspects of sexuality and family planning. Module 7. Guidelines on diagnosis and treatment of infertility. World Health Organization; 1989.
4. Armas OR. Infertility and contraception. Parthenon Publishing; 1999.
5. Issakson R. Unexplained infertility (dissertation). Helsinki:Helsinki Univ.; 2002.
6. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. J Reprod Immunol 1997;33:239–56.
7. Garza KM, Lou Y, Tung SK. Mechanism of ovarian autoimmunity: induction of T cell and antibody responses by T cell epitope mimicry and epitope spreading. J Reprod Immunol 1998;37:87–101.
8. Kubly J. Immunology. 3rd ed.; 1997.
9. Levent MS, Audin A. Immunology of endometriosis. J Reprod Immunol 1999;43:67–83.
10. Ali AFM, Fateen B, Ezzet A, Ramadan A, Badawy H, El-Tobge A. Polycystic ovary syndrom as an autoimmune disease: a new concept. Obstet Gynecol 1995;48S.
11. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev 1997;18,107–34.
12. Falconi A, Laureti S, Candeloro P, Coronella C, Bizzarro A, Bellastella A. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. Fert Steril 2002; 78: 270–9.
13. Matt K. Naisüliõpilaste reproduktiivsest funktsioonist. Tartu Ülikooli Toimetised; Nr. 920. Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus, 1991.
14. Kiventöyry S, Tocklin T, Kähkönen M. IgA-tüüpi autoantikehade esinemine sub- või infertiilsusega naistel. Eesti Arst 2000; 79(9): 584.
15. Reimand K, Talja I, Metsküla K, Kadastik Ü, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. J Reprod Immunol 2001; 51: 167–76.
16. Vorobjova T, Kisand K, Haukanõmm A, Maaros H-I, Wadström T, Uibo R. The prevalence of *Helicobacter Pylori* antibodies in a population from southern Estonia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:529–33.
17. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Reproductive failure because of autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1376–85.
18. Geva E, Ami A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. Fert Steril 1997;67:599–611.
19. Christiansen,OB. Low-dose aspirin and recurrent miscarriage. Hum Reprod 1995;10:3077–9.
20. Incerpi MH, Banks EH, Goodwein SN, Samadi R, Goodwin TM. Significans of antinuclear antibody testing in unexplained second and third trimester fetal deaths. J Matern Fetal Med 1998; 7(2): 61–4.
21. Hatasaka HH, Branch DW, Kutteh WH, Scott JR. Autoantibody screening for infertility: explaining the unexplained? J Reprod Immunol 1997;34:137–53.

Summary

The role of autoantibodies causing female infertility

Infertility is problem of socially successful adult people, irrespective of their national and cultural background. Infertility is a broad concept including different reasons, which result in the inability to conceive. Primary and secondary forms of infertility are defined as the failure to conceive after one year of unprotected sexual intercourse. No definitive cause of infertility can be found for 15–20% of couples. In this case, infertility is considered as unexplained infertility. The main part of infertility is considered autoimmune syndrome with

genesis of autoantibodies. The reasons for the unexplained infertility are frequently related to autoimmune pathologies, such as endometriosis, premature ovarian failure, polycystic ovary syndrome and antiphospholipid antibodies syndrome. The knowledge of failure of reproductive function with its autoimmune aspects relieves emotional tensions and reduces unforeseen risks, which are associated with developing unexplained infertility.

Aive.Kalinina@kliinikum.ee