МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Иммунологическое бесплодие

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 618.177+616.69-008.8]:612.017.1(075.9)
ББК 57.12+52.54$_{я}$73
И 53

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол №5 от 25.06 2013 г.

Авторы:

канд.мед. наук ассистент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
Е.Н. Грудницкая;
д-р мед. наук проф. заведующий кафедрой акушерства и гинекологии БелМАПО
С.Л. Воскресенский;
д-р мед. наук проф. кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
П.С. Русакевич;
канд.мед. наук доцент, кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
Л.П. Касько;
канд.мед. наук доцент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
Л.М. Небышинец

Рецензенты:

Гресь А. А. доктор медицинских наук профессор кафедры урологии БелМАПО;
кафедра акушерства и гинекологии БГМУ;
Сержан Т.А. заведующий лабораторией УЗ «Клинический родильный дом Минской области».

И 53 **Иммунологическое** бесплодие: учеб-метод. пособие /Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский, П.С. Русакевич, [и др.] -: Минск: БелМАПО, 2013.-20с.
ISBN 978-985-499-751-3

В пособии на современном уровне изложены современные взгляды на этиопатогенез антиспермальных антител в организме мужчины и женщины. Дана оценка различным диагностическим способам определения антиспермальных антител в биологических субстанциях у мужчин и женщин и выявлению иммунологического фактора бесплодия. Описаны существующие способы медикаментозного снижения уровня антиспермальных антител и коррекции иммунологического фактора бесплодия и их результативность для достижения фертильности.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, студентов мед. вузов, а также слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки.

УДК 618.177+616.69-008.8]:612.017.1(075.9)
ББК 57.12+52.54$_{я}$73

ISBN 978-085-499-751-3

© Грудницкая Е.Н., [и др.], 2013
© Оформление БелМАПО,2013

Диагноз «бесплодие неясного генеза» выносится 10-20% супружеских пар, несмотря на применение современных методов обследования [4]. Они попадают в круговорот длительного дообследования в расчете на обнаружение ранее допущенных ошибок. Вследствие чего лечение бесплодия затягивается на долгие годы. Одной из форм патологии, которую трудно диагностировать, является иммунологическое бесплодие, которое встречается в 5-10% [1]. Но его выявление и правильная интерпретация полученных данных, адекватные способы коррекции способствуют укорочению времени достижения долгожданной беременности. Вследствие чего иммунологическое бесплодием в последнее время вызывает пристальный интерес у исследователей и практических врачей.

Этиопатогенез

Иммунологическое нарушение спермы, приводящее к патологии оплодотворения и раннего эмбриогенеза, связывают с наличием специфических антител к сперматозоидам, т.н. антиспермальных антител. Антиспермальные антитела – это антитела к антигенам мембраны сперматозоидов, которые могут присутствовать у одного или у обоих половых партнеров в сыворотке крови и/или различных секретах половой системы – цервикальной слизи, эякуляте, перитонеальной и фолликулярной жидкости, внутриматочном содержимом, на поверхности сперматозоидов.

Впервые антиспермальные антитела в сыворотке бесплодных мужчин описали Rumke и Wilson в 1954 г. Антиспермальные антитела обнаруживаются у здоровых мужчин в 1-10%, у мужчин с бесплодием в 15-22% (при этом в высоком титре всего у 6-7%) и у бесплодных женщин в 32% [2].

Антиспермальные АТ являются иммуноглобулинами IgG, IgA, IgM. Всего известно пять классов АТ: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Но причастность IgD и IgE к антиспермальным антителам не доказана.

Иммуноглобулины класса G (IgG) имеют молекулярную массу около 150 000 Да, защищают ткани от бактерий, вирусов, токсинов, усиливают фагоцитоз. Имеют системное происхождение, проникают в репродуктивный тракт из циркулирующей крови. IgG вырабатываются как при первичном, так и при вторичном иммунном ответе, обладают максимальной способностью проникать в ткани, поэтому они наиболее эффективно связывают и удаляют антигены. На основании структурных различий выделяют 4 подкласса IgG, которые обозначаются IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Подклассы IgG различаются по способности связывать комплемент и активировать его по альтернативному пути, связываться с рецептором к Fc-фрагменту IgG на разных типах клеток и проникать через плаценту. Fc-фрагмент представляет собой С-концевые участки тяжелых цепей иммуноглобулина. От строения Fc-фрагмента зависит способность иммуноглобулина связывать комплемент и присоединяться к разным типам клеток — макрофагам, тромбоцитам, тучным клеткам. Кроме того, от строения этого фрагмента зависит скорость синтеза и распада молекулы иммуноглобулина. В распознавании антигена Fc-фрагмент участия не принимает.

Иммуноглобулины класса A (IgA) имеют молекулярную массу около 170 000 Да, являются основным иммуноглобулином слизистых оболочек, содержатся также в крови. Синтезируются местно в репродуктивном тракте, могут располагаться на сперматозоиде и в семенной плазме. В слизистых IgA присутствуют в виде димеров, в сыворотке — в виде мономеров, димеров и тримеров. Димерный IgA содержит секреторный компонент, который обеспечивает проникновение молекулы через эпителий. Изолированный дефицит IgA — самая частая форма первичного иммунодефицита.

Иммуноглобулины класса M (IgM) имеют молекулярную массу около 900 000 Да, продуцируются В-лимфоцитами при первичном попадании антигена в организм, активируют комплемент. IgM вырабатываются при первичном иммунном ответе. Появляются при значительном повреждении

гематотестикулярного барьера. Пентамерная молекула IgM состоит из 5 мономерных молекул, связанных дисульфидными мостиками и J-цепью. Эти антитела не проникают через плаценту. IgM эффективно связывают комплемент и активируют его по классическому пути, обеспечивая разрушение клеток, например бактерий. Именно к этому классу иммуноглобулинов относятся изогемагглютинины — естественные антитела к эритроцитарным антигенам А и В.

Иммуноглобулины класса D (IgD) имеют молекулярную массу около 180 000 Да, присутствуют в сыворотке в очень низкой концентрации, на поверхности В-лимфоцитов выполняют функции антигенраспознающих рецепторов, однако до конца функция этих иммуноглобулинов не выяснена.

Иммуноглобулины класса Е (IgE) имеют молекулярную массу около 190 000 Да, взаимодействуют с тучными клетками и базофилами, их синтез увеличивается при паразитарных инвазиях. В норме концентрация IgE в сыворотке невелика, однако она возрастает при аллергических реакциях немедленного типа. Высокоаффинные рецепторы к Fc-фрагменту IgE находятся на тучных клетках и базофилах. При связывании IgE, фиксированных на мембранах тучных клеток или базофилов, с антигеном происходит высвобождение медиаторов воспаления. Именно этот механизм лежит в основе патогенеза анафилактических реакций.

В плазме крови на долю Ig G приходится около 70-75% от общего количества иммуноглобулинов, Ig A обнаруживается в 15-20%, Ig M – около 10%, а концентрация Ig E ничтожно мала.

В репродуктивной системе мужчин сперматозоиды начинают вырабатываться уже после того, как сформировалась иммунная толерантность к собственным тканям. Поэтому сами сперматозоиды являются «чужеродными» клетками для данного организма. При этом антиспермальные антитела появляются на стадии сперматоцитов первого порядка.

У здоровых мужчин сперматозоиды, находящиеся в придатке яичка (эпидидимисе), подвергаются фагоцитозу, если не наступает эякуляция, однако это не приводит к появлению антиспермальных антител.

Образованию антиспермальных антител в разных отделах мужской репродуктивной системы препятствуют различные механизмы. В яичке защиту сперматозоидов и клеток сперматогенеза осуществляет гематотестикулярный барьер, который изолирует клетки сперматогенеза от иммунокомпетентных клеток организма, в частности препятствует взаимодействию сперматозоидов с лимфоцитами, иммуноглобулинами и комплементом. Основу этого барьера составляют клетки Сертоли, выстилающие семенные канальцы [2].

В женском половом тракте действует другой механизм защиты. Там сперматозоиды сбрасывают с оболочки ранее сорбированные антигены и адсорбируют новые из окружающей среды. Способность к сорбции и десоробции поверхностных антигенов проявляется активнее у жизнеспособных спермиев. Местные регуляторные факторы, которые содержатся в спермоплазме, препятствуют образованию антиспермальных антител и развитию клеточной антиспермальной сенсибилизации (например, иммуносупрессивный фактор спермоплазмы). Эти факторы секретируются в придаточных железах мужской репродуктивной системы.

Сбой механизмов защиты на любом уровне приводит к появлению антиспермальных антител. В частности, повреждение гематотестикулярного барьера открывает для иммунной системы доступ к ткани яичка, являющейся носителем антигенов, к которым в организме не выработана иммунологическая толерантность. Чаще всего гематотестикулярный барьер повреждается в области сосудистого сплетения и семявыносящих канальцев [2].

Выделяют три группы факторов, приводящих к нарушению гематотестикулярного барьера и формированию иммунологического бесплодия. Инфекции половых органов: ИППП, простатит, эпидидимит, орхит. Травмы и операции: грыжесечение, орхипексия, вазэктомия, вазостомия,

вазэпидидимостомия, воздействие экстремальных температур. Анатомические нарушения: паховая грыжа, варикоцеле, обструкция семявыносящих путей, крипторхизм, перекрут яичка, агенезия семявыносящих протоков.

Лимфоциты вызывают первичное повреждение, способствующее проникновению цитотоксических антител и комплемента. Повреждения в системе семявыносящих протоков ведут к вторичным иммунным поражениям в пределах семенных канальцев, вовлекающим клеточно-специфические антигены на всех стадиях сперматогенеза и появлению антиспермальных антител.

При повреждении гематотестикулярного барьера возникает контакт спермальных антигенов с иммунной системой, что приводит к выработке антиспермальных антител в мужском организме.

Механизм запуска и патогенез развития иммунного ответа на сперматозоиды у женщин на сегодняшний день изучены недостаточно. Половые органы женщины содержат большое количество иммунокомпетентных клеток. При каждом половом контакте в женский организм попадает огромное количество сперматозоидов и семенная плазма, которые являются чужеродными многообразными антигенами. Вследствие этого может происходить изоиммунизация спермоантигенами и возникать иммунный ответ. Однако образованию антител у большинства женщин препятствуют различные механизмы, снижающие иммунный ответ за счет присутствия иммуносупрессивных факторов, предотвращающих сенсибилизацию [2, 4].

К иммуносупрессивным факторам, предотвращающим иммунный ответ на сперму у женщин, относят цервикальную слизь, у мужчин – семенную плазму. Иммуносупрессивное действие семенной плазмы осуществляется за счет присутствия в ней простагландина Е, гликопротеиновых фракций, ферментов, которые оказывают подавляющее воздействие на распространение поверхностных спермоантигенов, а так же иммунокомпетентных клеток и

блокирующих антител, экранирующих антигены сперматозоидов от иммунологического распознавания. Иммуносупрессивное действие цервикальной слизи осуществляется за счет фагоцитоза большинства сперматозоидов макрофагами и нейтрофилами, вследствие чего не происходит массивного проникновения огромного количества чужеродных клеток, инициирующих иммунный ответ. Кроме того, предполагается, что в маточные трубы попадает только небольшое число генетически отобранных сперматозоидов, иммунологически отличающихся от большинства, которые погибают, блокируя местный иммунитет.

Выработку антиспермальных антител в женском организме стимулируют и другие изоантигены, попавшие в половые пути женщины. Так иммунный ответ на антигены сперматозоидов может повышаться при хронических воспалительных заболеваниях женских репродуктивных органов, ИППП, генитальном эндометриозе. Вообще при эндометриозе бесплодие связывают с аутоиммунным генезом, так как данное заболевание часто сочетается с наличием антиспермальных антител. Это объясняется тем, что увеличение концентрации и функциональной активности перитонеальных макрофагов у пациенток с эндометриозом вызывает прямое повреждение сперматозоидов.

Цервикальная слизь является зоной проявления местного иммунитета. Часто антиспермальные антитела обнаруживаются только в шеечной слизи и не определяются в сыворотке крови. Это связано с тем, что в слизистой оболочке цервикального канала содержится большое количество плазматических клеток, способных синтезировать секреторный IgA, так же в цервикальной слизи присутствуют IgG. Однако необходимо отметить, что концентрация иммуноглобулинов в слизи значительно колеблется в разные фазы менструального цикла. Так, у фертильных женщин наименьшее их содержание обнаружено в овуляторный период. У пациенток с бесплодием в период овуляции часто отмечается увеличение концентрации секреторного IgA, при нестабильных параметрах концентрации других иммуноглобулинов.

Секреторный IgA подавляет пенетрационную способность сперматозоидов. В связи с чем, при соприкосновении с цервикальной слизью сперматозоиды утрачивают способность к целенаправленному продвижению, сохраняя при этом движения «на месте». Это нарушение движений сперматозоидов было названо «феноменом качания». Он обычно наблюдается при повышенных значениях антиспермальных антител в эякуляте и/или шеечной слизи [4].

В литературе нет однозначного мнения о влиянии антиспермальных антител на качество эякулята. По мнению одних авторов – наличие антиспермальных антител не влияет на подвижность и иные характеристики спермы, другие исследователи считают, что антиспермальные антитела вызывают снижение скорости движения и жизнеспособности спермиев. Было установлено, что выраженность иммунологического нарушения фертильности определяется преобладающим классом иммуноглобулина и зависит от точки приложения и плотности покрытия ими поверхности сперматозоида.

Выявление и определение места прикрепления антител к поверхности сперматозоидов возможно при помощи непрямого метода иммунофлюоресценции. Антитела класса IgG в основном прикрепляются к головке и хвосту сперматозоида, IgA – к хвосту, реже к головке, IgM – к хвосту. Прикрепленные к хвосту сперматозоиды препятствуют его миграции через цервикальную слизь, но не оказывают существенного влияния на процессы оплодотворения. При фиксации антитела к головке сперматозоида подвижность последнего не меняется, ухудшается его пенетрационная способность. В женском организме все три класса иммуноглобулинов выявляются одинаково часто, в то время как у мужчин преобладающими являются антитела класса IgG и IgA [3].

Таким образом, антиспермальный иммунный ответ является результатом дисбаланса в физиологических защитных механизмах и супрессивных механизмах иммунорегуляции мужчин и женщин.

Клинические проявления

В зависимости от класса иммуноглобулина, их количества и локализации влияние антиспермальных антител на репродуктивную функцию может проявляться следующими патологическими состояниями.

1. Нарушение сперматогенеза:

_ астенозооспермия;

– олигозооспермия;

– тератозооспермия;

– азооспермия;

– сочетанные нарушения.

2. Снижение и/или подавление подвижности сперматозоидов:

– агглютинация в семенной плазме;

– нарушение миграции через канал шейки матки, матку и маточные трубы;

– деструкция сперматозоидов в половых органах женщины.

3. Подавление процесса взаимодействия гамет:

– капатация и акросомальная реакция;

– связывание и пенетрация;

– слияние сперматозоида с оолемой;

– слияние пронуклеусов.

4. Трубно-перитонеальный фактор:

– наличие антиспермальных антител в маточных трубах, перитонеальной жидкости;

– нарушение перистальтики маточных труб.

5. Блокирование процесса имплантации эмбриона.

Возможности диагностики

В настоящее время вопрос о патологической роли антиспермальных антител в генезе бесплодия до сих пор остается спорным. Во многом это

связано с тем, что до сих пор отсутствует единый стандартизированный метод выявления антиспермальных антител в различных отделах репродуктивной системы. Кроме того к сегодняшнему дню неустановленна достоверная корреляция между количественными и качественными показателями антиспермальных антител в крови и эякуляте у мужчин, в крови, шеечной слизи, внутриматочном содержимом, перитонеальной и фолликулярной жидкостях у женщин.

Было выявлено, что у мужчин, как правило, антиспермальные антитела присутствуют одновременно в сыворотке крови и эякуляте, в связи с чем исследование возможно проводить только в какой-либо одной биологической пробе. Но только у половины женщин антиспермальные антитела обнаруживаются одновременно и в крови и в шеечной слизи. Поэтому у женщин антиспермальные антитела исследуются в цервикальной слизи.

Несмотря на отсутствие единых стандартов определения антиспермальных антител в разных биологических жидкостях, проведение иммунологического обследования целесообразно во всех случаях бесплодия в браке, но особенно важно при бесплодии неясного генеза.

Доказано, что антиспермальные антитела в сыворотке крови не оказывают прямого влияния на фертильность до их появления в репродуктивной системе. Наиболее значимым является обнаружение антител на живых сперматозоидах. Антиспермальные антитела, направленные против антигенов мембран сперматозоидов, снижают фертильность спермы, нарушая акросомальную реакцию – проникновение сперматозоида через zona pellucida и его взаимодействие с яйцеклеткой, а так же оказывают эмбриотоксическое действие. При этом присутствие антител в сперме чаще всего не влияет на ее количественные и качественные характеристики [3, 4].

Методы диагностики

Различают следующие методы диагностики иммунологических факторов бесплодия:

A. Исследование общего иммунитета.

1. Оценка иммунного статуса (иммунограмма).
2. Определение антиспермальных антител в сыворотке крови у мужчин и женщин.

B. Исследование локального иммунитета.

1. Лабораторно-диагностические методы.
   a) Метод микроспермоагглютинации (Франклин, Дюкс),
   b) Метод микроспермоагглютинации (С. Кибрик идр.),
   c) Метод спермоиммобилизации (С. Изоджима и др.),
   d) Метод непрямой иммунофлюорисценции,
   e) Метод проточной цитофлуорометрии (оценка содержания антиспермальных антител и акросомальной реакции).
2. Биологические методы – пробы на совместимость и пенетрационную способность сперматозоидов.
   a) Проба Шуварского (посткоитальный тест): подвижность сперматозоидов в исследуемой шеечной слизи,
   b) Тест Кремера: оценка пенетрационной способности сперматозоидов в капиллярных трубочках,
   c) Проба Курцрока-Миллера: оценивают проникающую способность сперматозоидов в шеечной слизи,
   d) Проба Буво-Пальмера: перекрестный пенетрационный тест с использованием донорской спермы и шеечной слизи,
   e) MAR-тест (реакция смешивания антиглобулинов),
   f) Тест пентрации прозрачной зоны яйцеклетки сперматозоидом (считают, что возможность сперматозоида соединяться с мембранами лишенных оболчки ооцитов

хомяка характеризуют показатели акросомальной реакции и способность к пенетрации),

g) Hemizona анализ: один из методов оценки акросомальной реакции,

h) Оплодотворение ооцитов in vitro: тесты перекрестного оплодотворения с использованием донорских сперматозоидов и зрелых яйцеклеток.

3. Изучение биохимии влагалищной слизи в зависимости от фазы менструального цикла (определение pH, глюкозы, гликозаминогликанов и т.д.).

Правомочность диагноза «иммунологическое бесплодие» у мужчин не вызывает сомнения и занимает важное место в структуре причин нарушения фертильности. Для его определения наиболее часто применяют MAR-тест и оценку акросомальной реакции.

MAR-тест-реакция смешивания антиглобулинов. Метод основан на определении доли сперматозоидов покрытых антиспермальными антителами и оценке области фиксации антител на поверхности сперматозоида при фазовоконтрастной микроскопии. Данный тест был рекомендован ВОЗ в качестве основного для клинического применения. С его помощью возможно определение иммуноглобулинов A, G, M.

Показатель MAR-теста рассматривают как нормальный, при выявлении в эякуляте менее 10% подвижных сперматозоидов покрытых антиспермальными антителами, более 50% – диагностируется иммунологический фактор бесплодия.

Метод проточной цитофлуорометрии позволяет определить процент сперматозоидов, покрытых антителами, и место локализации, а также акросомальную реакцию, как важнейший показатель оплодотворяющей способности сперматозоидов. Акросомальная реакция возникает в результате физиологически протекающего процесса взаимодействия сперматозоида с

яйцеклеткой, когда из головки сперматозоида, содержащей акросому, высвобождается комплекс ферментов, приводящих к разрушению прозрачной оболочки яйцеклетки, что обеспечивает проникновение в нее сперматозоида. Антиспермальные антитела, располагаясь преимущественно на головке сперматозоида, приводят к патологии акросомальной реакции. Различают два типа нарушения акросомальной реакции.

1. Спонтанная акросомальная реакция – высвобождение содержимого акросомы происходит до взаимодействия сперматозоида с яйцеклеткой. В норме показатель спонтанной акросомальной реакции менее 20%.

2. Недостаточная индуцированная акросомальная реакция – нет высвобождения содержимого акросомы при контакте сперматозоида с оболочкой яйцеклетки. В норме показатель индуцированной акросомальной реакции менее 30%.

Сочетание двух типов нарушений акросомальных реакций у пациентов с бесплодием неясного генеза выявляется в 5% случаев.

Среди причин нарушения фертильности у женщин диагноз «иммунологическое бесплодие» не выносится. Однако тесты, имеющие прогностическую ценность и позволяющие оценить биологическую совместимость сперматозоидов с шеечной слизью, в гинекологической практике применяют.

Наиболее часто используют тесты: Шуварского, за рубежом проба Симса-Гунера (посткоитальный тест); Курцрока-Миллера (пенетрационный тест); по Буво-Пальмеру (перекрестный пенетрационный тест).

Проба Шуварского позволяет оценить биологическую совместимость сперматозоидов и шеечной слизи. Необходимым условием проведения теста является 4-5 дневное половое воздержание, периовуляторный период, забор биологического материала через 4-6 часов после полового контакта. Оценке подвергается материал из заднего свода влагалища, шеечная слизь из наружной и внутренней частей шейки матки. Материал из заднего свода является

контролем присутствия сперматозоидов во влагалище, их морфологии и двигательной активности.

Результаты оценки пробы:

– Положительная – наличие 10 сперматозоидов и более с линейно-прогрессивным движением в поле зрения;

– Сомнительная – менее 10 сперматозоидов с линейно-прогрессивным движением в поле зрения;

– Отрицательный – отсутствие сперматозоидов в слизи или они неподвижны либо характеризуются маятникообразным движением на месте.

Проба Курцрока-Миллера позволяет оценить проникающую способность сперматозоидов в шеечную слизь in vitro. Тест выполняется в периовуляторный период. Шеечную слизь располагают на предметном стекле и покрывают покровным. Капли спермы наносят также на предметное стекло, но так, чтобы они соприкасались с четырех сторон с краями покровного стекла. За счет образующейся капиллярной тяги сперма проникает под покровное стекло, и между двумя биологическими средами возникает граница соприкосновения. Сперматозоиды преодолевают эту границу, проникают вглубь и далее рассеиваются в цервикальной слизи. Оценке подвергаются сперматозоиды. Результаты оценки теста:

– Отличная: более 25 сперматозоидов в поле зрения недалеко от границы соприкосновения цервикальной слизи и спермы, более 25 сперматозоидов в первом от границы соприкосновения поле зрения.

– Хорошая: более 15 сперматозоидов в поле зрения недалеко от границы соприкосновения цервикальной слизи и спермы, более 10 сперматозоидов в первом от границы соприкосновения поле зрения.

– Плохая: 5 сперматозоидов в поле зрения недалеко от границы соприкосновения цервикальной слизи и спермы, 0-1 сперматозоид в первом от границы соприкосновения поле зрения.

– Отрицательная: ни в одном из полей зрения сперматозоидов нет.

Тест по Буво-Пальмеру проводится для выяснения причин отрицательных результатов проб Шуварского и Курцрока-Миллера. Технически тест по Буво-Пальмеру выполняется аналогично пробе Курцрока-Миллера. Отличие состоит в том, что тест выполняется с двумя донорскими пробами по двум позициям: в первом варианте используют сперму мужа и шеечную слизь женщины-донора, а во втором варианте - шеечную слизь жены и сперму мужчины-донора.

Результаты оценки теста:

– Отрицательный тест – сперматозоиды мужа проникают в шеечную слизь женщины-донора – патология у жены.

– Отрицательный тест – сперматозоиды мужчины-донора проникают в шеечную слизь жены – несостоятельность спермы мужа.

– Отрицательный тест – отрицательные значения теста в обоих вариантах исследованиях – патология у жены и несостоятельность спермы мужа [3, 4].

Необходимо отметить, что обнаружение у одного или обоих супругов антиспермальных антител может быть и при ненарушенной репродуктивной функции, а при бесплодии не исключает возможность наступления беременности, так как они лишь снижают вероятность ее наступления, но ее не исключают.

Лечение

Согласно данным литературы, иммунокорригирующая терапия обладает невысокой эффективностью, вследствие чего лечение иммунологического бесплодия является достаточно сложной задачей. Методы лечения основаны на изучении этиопатогенеза иммунологического конфликта и включают: контрацептивную терапию, иммуносупрессивную терапию, эфферентную терапию, андрогенотерапию, инсеминацию спермой мужа, ВРТ.

Контрацептивная терапия. Лечение основано на предотвращении поступления спермы в половые пути женщины путем использования презерватива на протяжении 6-12 месяцев или воздержания. В основу данного

метода лечения легли данные о том, что поступление спермы в половые пути женщины может вызывать локальный иммунный ответ, в том числе с высоким титром антител. Однако в ряде исследований показано отсутствие статистической достоверной эффективности от применения контрацептивной терапии у женщин с высоким титром антиспермальных антител.

Иммуносупрессивная терапия основана на применении лекарственных средств, подавляющих иммунную реакцию (глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов).

Действительно, глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), воздействуя на иммунную систему, приводят к подавлению выработки антител, в том числе и антиспермальных. Однако положительные результаты лечения проявляются лишь при приеме высоких доз глюкокортикоидов. Последние вызывают резкое снижение резистентности организма к инфекциям и приводят к различным тяжелым побочным реакциям.

Препараты нестероидной противовоспалительной группы (ибупрофен, диклофенак, напроксен, индометацин) широко применяли для лечения иммунологического бесплодия в середине 80-х годов XX века. Для доказательств его эффективности под эгидой ВОЗ было проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Исследовали влияние напроксена на концентрацию антиспермальных антител у мужчин, состоящих в бесплодном браке. Препарат применяли в дозе 500 мг/сут в течение 6 мес. Анализ результатов показал, что эффективность терапии составляет не более 15% и сравнима с эффектом плацебо. В связи с чем, данный метод не был рекомендован к клиническому применению.

Эфферентная терапия. Метод лечения основан на удалении из крови патологической субстанции путем ее адсорбции на внешние, по отношению к организму, адсорбенты. Сам метод давно применяется для лечения различных аутоиммунных заболеваний. Он обеспечивает выведение из организма аутоантител, иммунных комплексов принимающих участие в патологическом процессе. Плазмоферез позволяет вывести из организма антиспермальные антитела, а забор плазмы в объеме 20 мл/кг за сеанс признан эффективным и безопасным. Тем не менее, проведение широкомасштабных доказательных исследований по частоте наступления беременности в супружеских парах с иммунологической формой бесплодия при применении эфферентных методов лечения не проводилось. Поэтому в действительности неизвестно место и эффективность плазмафереза в терапии данной патологии.

Андрогенотерапия. Метод основан на применении тестостерона (120 мг/сут) на протяжении 3 месяцев при сниженных показателях общего и свободного тестостерона. Проведенное лечение нормализует концентрации тестостерона в крови (у мужчин с исходно низким уровнем тестостерона) и улучшает показатели MAR-теста. Наилучшие результаты андрогенотерапии наблюдали при сочетании двух последовательных методов с целью подготовки биологического материала к инсеминации: андрогенотерапии и обработки спермы с целью удаления семенной плазмы с высокой концентрацией антиспермальных антител. Изучение андрогенотерапии еще не закончено, однако этот метод позволяет улучшить характеристики спермы и снизить титр антител на 28,4% [4].

Инсеминация спермой мужа (искусственное осеменение спермой мужа) используется в случае диагностированного локального иммунного ответа на уровне цервикальной слизи женщины. Этот метод является оптимальным для лечения бесплодия, обусловленного цервикальным фактором. Инсеминацию

спермой мужа проводят в периовуляторный период путем введения спермы мужа в полость матки. Условием проведения теста является овуляторный естественный или индуцированный цикл и сохраненная проходимость маточных труб. Отсутствие эффекта от 3-4 процедур служит показанием для применения ИКСИ (от англ. ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection – введение сперматозоида в цитоплазму или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). При проведении вспомогательных репродуктивных технологий наиболее перспективным при наличии иммунологического бесплодия выступает ICSI, основанный на программе ЭКО и ПЭ с предварительной предимплантационной подготовкой. В данном случае в цитоплазму ооцита вводят лишь один сперматозоид, имеющий нормальную морфологическую структуру и подвижность [5, 6].

Таким образом, проблема иммунологического бесплодия на сегодняшний день остается не решенной ввиду отсутствия четких диагностических критериев, эффективных методов лечения, а также достоверных прогностических факторов восстановления фертильности при обнаружении антиспермальных антител.

Литература

1. Божедомов, В.А. Иммунологические причины бездетного брака / В.А. Божедомов, И.И.Гузов, О.В. Теодорович // Проблемы репродукции. – 2004. – Т. №6. – С. 57-61

2. Котельников, А.В. Состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад в постнатальном онтогенезе / А.А. Котельников // Проблемы репродукции. – 2004. Т.№10. – С. 60-62

3. Лабораторная диагностика мужского бесплодия / В.В. Долгов [и др.] – М. – Тверь: ООО Издательство «Триада»; 2006. – 145 с.

4. Сухих, Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТПР-Медиа, 2010. – 784 с.

5. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : руководство для врачей / Р.М. Хантов [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

6. Palermo, G. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte / G. Palermo [et all] // Lancet. – 1992. – Vol. 4. P. 8-11.

7. Van Steirteghem, A.C. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection / A.C. Van Steirteghem [et all] // Hum Reprod. – 1993. – Vol. 8. – P. 6-8.

Учебное издание

Грудницкая Елена Николаевна
Воскресенский Сергей Львович
Русакевич Петр Сергеевич
Касько Леонид Павлович
Небышинец Лариса Михайловна

Иммунологическое бесплодие

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.Н. Грудницкая

Подписано в печать 25. 06. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 1,31. Уч.- изд. л. 0,95. Тираж 100 экз. Заказ 151.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.