

# Иммунологическое бесплодие



Куликова Н.В.

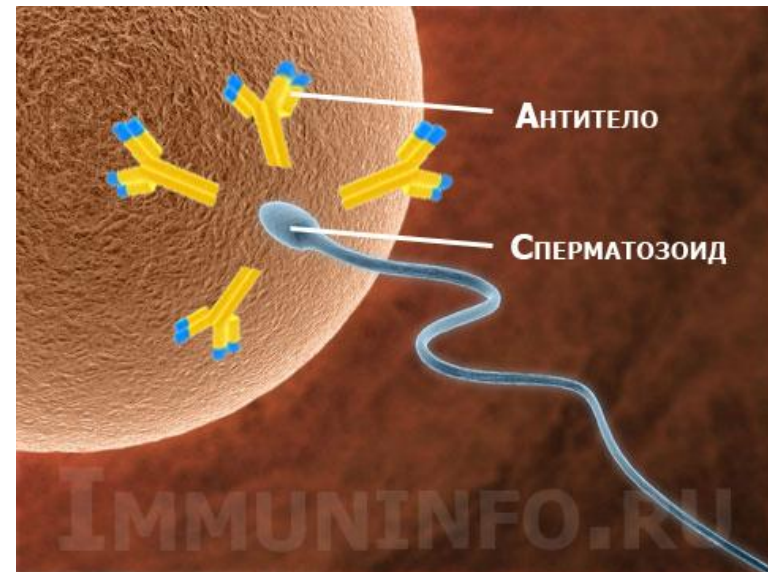
Частота иммунологического бесплодия составляет в различных популяциях от 5 до 15%

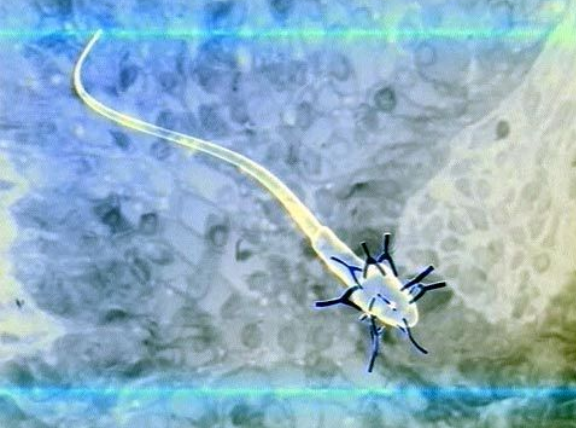


# Антиспермальные антитела

Специфические АТ к гаметам, в частности к сперматозоидам

- Частота их выявления для мужчин – 15%
- для женщин в два раза выше – 32%





# *Механизм влияния антиспермальных АТ*

- 1) нарушение сперматогенеза (олиго-, терато-, азооспермия)
- 2) снижение и/или подавление подвижности сперматозоидов
- 3) подавление процесса взаимодействия гамет
- 4) трубно-перитонеальный фактор
- 5) блокирование процесса имплантации эмбриона

АТ:

1) спермоиммобилизирующие

2) спермоагглютинирующие

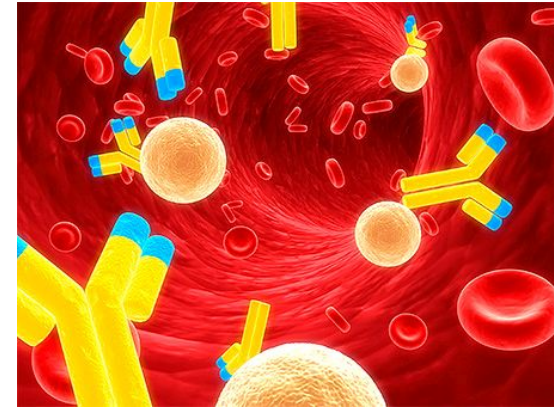
3) спермолизидирующие

АТ класса G – прикрепляются к головке и хвосту сперматозоида

класса A – к хвосту и реже к головке

класса M – в области хвоста





Антиспермальные АТ,  
прикрепленные к хвосту – препятствуют  
миграции через цервикальную слизь  
АТ, фиксированные к головке – подавляют  
пенетрационную способность  
Частота выявляемости: у женщин – все  
три класса иммуноглобулинов, у мужчин –  
классы G и A



# *Иммунологическая толерантность яичка*

*1) гематотестикулярный барьер*

*2) иммуносупрессивная активность  
клеток Сертоли*

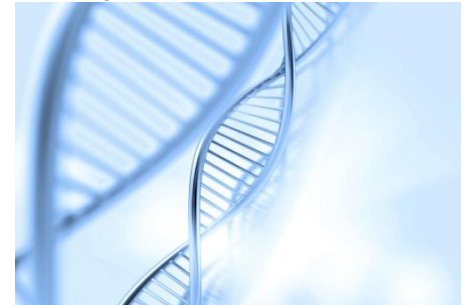


# *Факторы, приводящие к нарушению гематотестикулярного барьера*

*1)инфекции половых органов (ИППП, простатит, эпидидимит, орхит)*

*2)травмы и операции (грыжесечение, орхипексия, вазэктомия, вазостомия, воздействие температур)*

*3)анатомические нарушения (паховая грыжа, варикоцеле, крипторхизм, перекрут яичка, обструкция семявыносящих протоков)*





# Женские и мужские иммуносупрессивные факторы

1)семенная плазма

-простогландин E

- гликопротеиновые фракции

- иммунокомпетентные клетки

- блокирующие АТ

- ферменты

- антикомплементарный  
фактор

2)цервикальная слизь

- Макрофаги

- нейтрофилы



# Факторы, стимулирующие иммунный ответ

1) хронические воспалительные заболевания половых органов (вагинит, цервицит, эндометрит, сальпингоофорит)

2) отягощенный аллергический анамнез

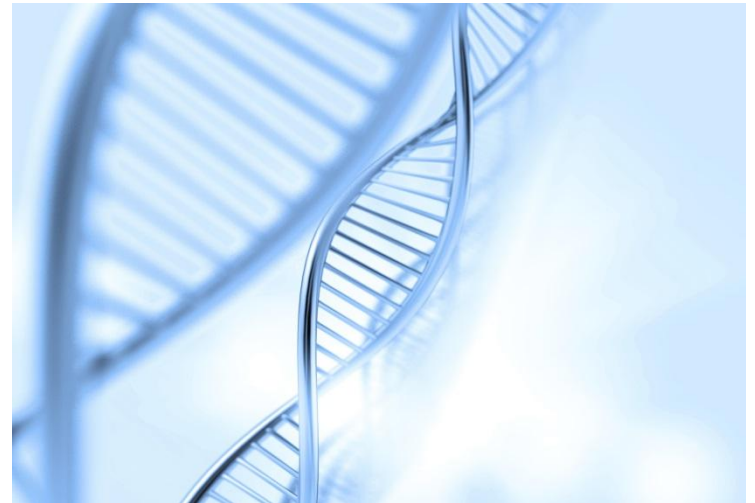
3) ИППП (генитальный герпес, трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз)

4) генитальный эндометриоз



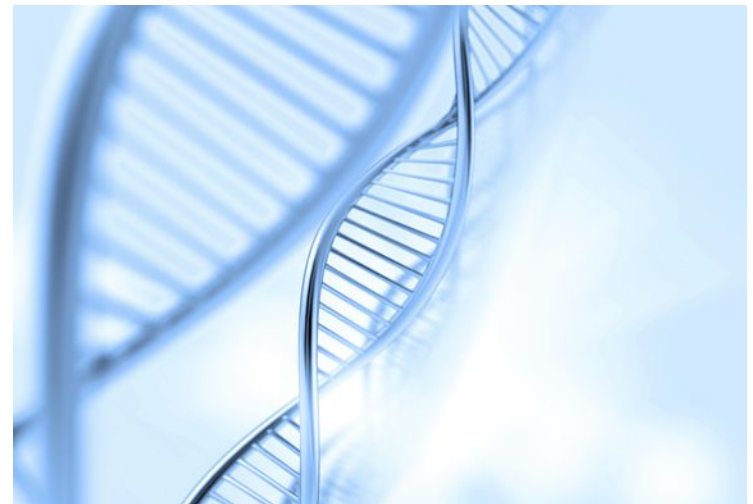
АТ, образованные в женском организме, вызывают локальный иммунный ответ

- на уровне шейки матки (большое кол-во плазматических клеток, синтезирующие компоненты им гл А)
- в меньшей степени на уровне эндометрия, маточных труб, влагалища



# Концентрация иммуноглобулинов в шеечной слизи – от фазы менструального цикла

- в норме – их наименьшее кол-во – в овуляторный период
- при бесплодии - в момент овуляции – повышение секреторного IgA



# Феномен качания

*IgA ответственен за подавление  
пенетрации сперматозоидами  
цервикальной слизи*

*при соприкосновении с секретом шейки  
сперматозоиды утрачивают  
способность к прогрессивному  
движению, но сохраняют движения «на  
месте»*



# *антиспермальные АТ в крови*

У мужчин – повышение титра АТ в плазме влияет на подвижность, повышение агглютинации сперматозоидов, нарушение пенетрации

У женщин – отсутствие данной корреляции 1) АТ не поступают в половые пути

2) АТ поступают, но иммунный ответ отсутствует или слабо выражен



# *диагностика*

- 1) исследование общего иммунитета (иммунограмма, определение антиспермальных АТ в сыворотке крови)
- 2) исследование локального иммунитета (лабораторные методы, биологические методы)
- 3) изучение биохимии влагалищной слизи в зависимости от фазы цикла

# *Лабораторно- диагностические методы*

- 1) метод микроспермоагглютинации (Франклин, Дюкс)
- 2) метод макроспермоагглютинации (С Кибрик)
- 3) метод спермоиммобилизации (С Изоджима)
- 4) метод непрямой иммунофлюорисценции
- 5) метод проточной цитофлуорометрии

# *Биологические методы – пробы на совместимость и пенетрационную способность*

- 1) проба Шуварского (ПКТ)
- 2) тест Кремер (оценка пенетрационной способности сперматозоидов в капиллярных трубочках)
- 3) проба Курцрока-Миллера (оценка проникающей способности сперматозоидов в шейечной слизи)
- 4) проба Буво-Пальмера (перекрестный пенетрационный тест)

5)МАР тест

6)тест пенетрации прозрачной зоны яйцеклетки сперматозоидом

7)Хемизона анализ: оценка акросомальной реакции

8)Оплодотворение ооцитов ин витро: тесты перекрестного оплодотворения

# *МАР-тест*

Метод определения доли сперматозоидов, покрытых антиспермальными АТ, с оценкой области фиксации последних при фазовоконтрастной микроскопии

Возможно определение всех трех классов иммуноглобулинов

Значения: менее 50% - норма

более 50% - иммунологическое бесплодие

При значительном снижении подвижности сперматозоидов используют сперму донора – не прямой тест

# *Методика MAP-теста*

Два реагента: суспензия латексных шариков, покрытых IgG и моноспецифическая антисыворотка к Ф-фрагменту IgG

На стекло – по 1 капле суспензии, исследуемого образца и антисыворотки

Перемешивают со спермой и подсчитывают с помощью микроскопа

Результат положительный, если 50% и более подвижных сперматозоидов покрыты латексными шариками



Проточная цитофлуорометрия, позволяет выявить АТ трех классов, определить процент сперматозоидов, покрытых АТ, с местом локализации последних, а также осуществить контроль проводимого лечения

На основании этого разработан метод оценки оплодотворяющей особенности сперматозоидов

# *Оценка акросомальной реакции*

На головке сперматозоида – акросома, содержащая фермент акрозин, который высвобождается при соприкосновении с прозрачной оболочкой яйцеклетки

Нормальные показатели: спонтанная – менее 20%

- индуцированная – более 30%
- индуцируемость – более 19%

# *Типы нарушения акросомальной реакции*

- 1) спонтанная акросомальная реакция – высвобождение акросомы до взаимодействия сперматозоида с яйцеклеткой (более 20%)
- 2) недостаточность индуцированной акросомальной реакции – при контакте сперматозоида с яйцеклеткой реакция не происходит (менее 30%)

# *Проба Шуварского*

Тест оценивает биологическую совместимость сперматозоидов и шейечной слизи

Качественная оценка слизи – объем

- консистенция
- кристаллизация
- растяжимость
- клеточность

# *Посткоитальный тест*

В перiovуляторный период при цервикальном числе 10 баллов и более по шкале Инслер

Используют тест на овуляцию «Клиаплан»

Забор материала через 4 – 6 часов после полового контакта (до – 4 – 5 дней полового воздержания)

Аспирируют влагалищное содержимое из заднего свода, наружной и внутренней частей канала шейки матки

Каждую пробу микроскопируют для обнаружения сперматозоидов

# *Оценка пробы Шуварского*

Положительная – 10 и более  
сперматозоидов с линейно-  
прогрессивным движением

Сомнительная – менее 10

Отрицательная – сперматозоидов в слизи  
нет или наблюдается их  
маятникообразное движение на месте



# *Проба Курцрока-Миллера*

Оценивает проникающую способность сперматозоидов в шейную слизь

В период овуляторный период

Аспирируют шейную слизь

Образцы спермы располагают на предметном стекле так, чтобы они с четырех сторон соприкасались с покровным стеклом, покрывающим слизь

Граница соприкосновения - интерфейс

# *Оценка пенетрационного теста*

Через 5 и 15 минут

В трех зонах:

Ф1-ближнее к интерфейсу

Ф2-примыкает к Ф1, глубина проникновения, затем в Ф3

Отлично – более 25 сперматозоидов в Ф1 и более 25 в Ф2

Хорошая – более 15 в Ф1 и более 10 в Ф2

Плохая – 5 в Ф1 и 0-1 в Ф2

Отрицательная – сперматозоиды не проникли

# *Тест по Буво-Пальмеру*

При отрицательных результатах проб Шуварского и Курцока-Миллера

В первом варианте сперма мужа и слизь женщины-донора, во втором – слизь жены и сперма мужчины-донора

Сперматозоиды мужа проникают в слизь донора – патология у жены

Сперматозоиды донора проникают в слизь жены – патология у мужа

## *лечение*

- 1) снижение титра антиспермальных АТ более чем на 50% у мужчины
- 2) наступление беременности – как результат лечения; - применение ВРТ

# *Контрацептивная терапия*

Основан на факте, что естественное поступление спермы в половые пути женщины вызывает иммунный ответ с появлением высокого титра АТ, что обуславливающих локальный, а не системный эффект

Для исключения сенсбилизации – длительное применение (6 – 12 мес.) барьерных средств контрацепции

# *Иммуносупрессивная терапия*

Применение:

1) глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) – подавление выработки АТ, ускорение лимфоцитоллиза и метаболизма иммуноглобулинов, уменьшение синтеза и секреции интерферонов

2) нестероидные противовоспалительные  
(ибупрофен, диклофенак, напроксен,  
индометацин)

Механизм – иммуносупрессия и  
способность повышать подвижность  
сперматозоидов

# *Блокирующая, или подавляющая терапия*

Антифертильный метод лечения

Основан на гипотезе формирования антиспермальных АТ в результате резорбции сперматозоидов в половых путях мужчины

Введение больших доз тестостерона  
(250-500 мг/кг)



# *Эфферентная терапия*

Применение плазмафереза

Забор плазмы крови в объеме 20 мл/кг за сеанс и ее фильтрация в специальных плазмафильтрах

Обеспечивает эффективное освобождение кровеносного русла от циркулирующих иммунных комплексов

# *Инсеминация спермой мужа*

В случае диагностики локального иммунного ответа на уровне нижних отделов половых путей женщины

Проводят путем введения обработанной спермы в полость матки

Отсутствие эффекта от ИОСМ в течение 3 – 4 циклов, наличие высоких титров антиспермальных АТ – показание к ИКСИ

# *андрогенотерапия*

Высокая концентрация тестостерона в семенных канальцах оказывает защитное воздействие на гаметы путем местного изменения иммунорегуляторных механизмов

Терапия целесообразна при сочетании:

1) андрогенотерапии

2) обработки спермы спец. средствами с целью удаления семенной плазмы с антиспермальными АТ для получения полноценной фракции и подготовки материала к инсеминации

# *Вспомогательные репродуктивные технологии*

Наиболее успешный метод – ИКСИ

Представляет один из вариантов  
оплодотворения ин витро

В цитоплазму ооцита вводят один здоровый  
сперматозоид

Высокая эффективность ИКСИ в лечении  
иммунологического бесплодия с  
предимплантационной диагностикой позволяет  
свести к минимуму генетический риск и  
является наиболее перспективным методом  
достижения беременности у пар с  
иммунологическим бесплодием

# *Аутоиммунные реакции матери во время беременности*

**Прерывание беременности может произойти на любом сроке гестации часто остается единственным симптомом у пациентов с АФС**

*У больных  
с АФС частота самопроизвольных выкидышей  
достигает 80%*

# Антифосфолипидный синдром

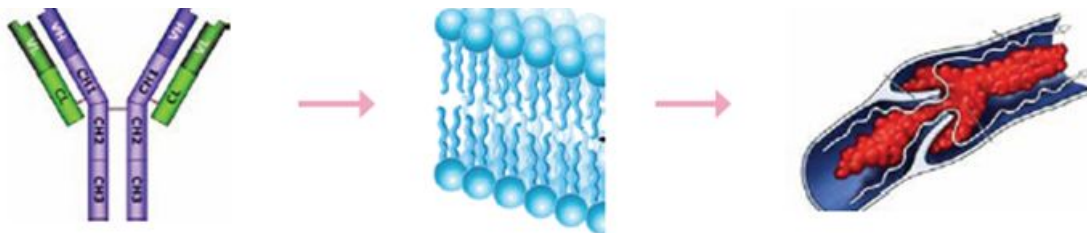
Под АФС в настоящее время понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные:

Наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами

Синдром потери плода (СПП)

Иммунная тромбоцитопения и/или неврологические расстройства

**В основе АФС лежит образование аутоантител к фосфолипидным комплексам**



# Классификация АФС

## Клинические варианты:

- Первичный АФС
- Вторичный АФС (при ревматических и аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов, инфекционных заболеваниях бактериально-вирусной этиологии, наличии иных причин).
- Другие варианты:
  - ✓ Катастрофический АФС;
  - ✓ Ряд микроангиопатических синдромов (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, HELLP – синдром);
  - ✓ Синдром гипотромбинемии;
  - ✓ Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция;
  - ✓ АФС в сочетании с васкулитом.

# *АФС – синдром*

## **Другие клинические проявления :**

- **Сосудистые тромбозы:** несколько клинических эпизодов венозных, артериальных тромбозов( в том числе мелких сосудов любой локализации).
- **Кожные проявления:** акроцианоз, хронические язвы голени, фотосенсибилизация, дискоидная сыпь.
- **Неврологические проявления:** мигрень, эпилепсия, хорей.
- **Сердечно-сосудистые осложнения:** эндокардит
- **Серозиты** (плеврит, перикардит)
- **Асептический некроз головки бедренной кости**
- **Нарушение функции почек:** протеинурия, олигоурия.
- **Петехиальные высыпания:** аутоиммунная тромбоцитопения.



# *Катастрофическая форма АФС (полиорганная недостаточность)*

## *Критерии диагностики:*

- Клинические проявления окклюзии сосудов 3 органов и систем или более
- Развитие клинических проявлений одновременно или с промежутком не более 1 недели
- Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра по меньшей мере в одном органе
- Серологическое подтверждение (ВА, и/или АКЛ, и/или антитела к  $\beta$ 2-ГП)

Смертность достигает 50 – 60%

# Определение АФА показано:

- Наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей
- Повторяющиеся антенатальные потери плодов во II-III триместрах
- Наличие сопутствующей патологии щитовидной железы, надпочечников
- Инсулинзависимый сахарный диабет
- Диффузные заболевания соединительной ткани



# Маркеры тромбофилии и внутрисосудистого свертывания (А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, 2013)

методы	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин-антитромбин	Ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания. Снижение свидетельствует об эффективности лечения
P1+2 фрагменты протромбина	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, косвенный маркер образования тромбина – позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективном лечении гепаринами их количество уменьшается или исчезает
Продукты деградации фибрина-фибриногена	Образуется в результате гиперпротромбинемии и репаративного фибринолиза . Маркер текущего ДВС-синдрома и тромбофилии. При гепаринотерапии уровень ПДФ снижается или исчезает.
Д-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Один из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Уменьшение и исчезновение свидетельствует об эффективности лечения гепаринами.

# Иммунологические причины невынашивания беременности

АУТОИММУННЫЕ

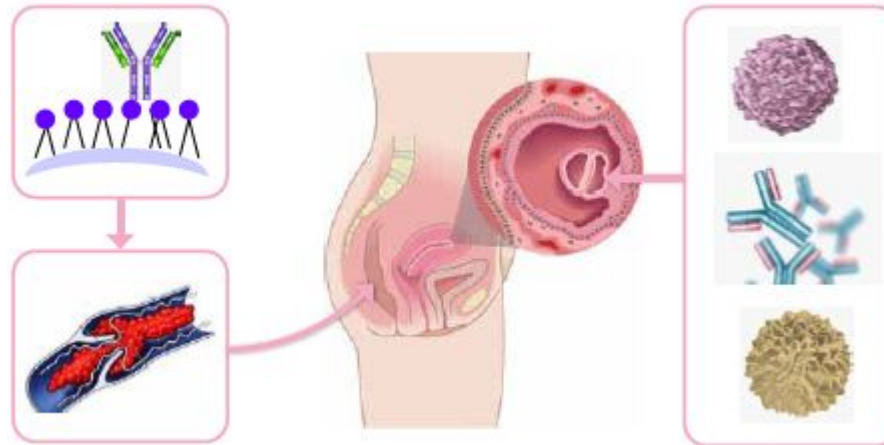
АЛЛОИММУННЫЕ

Иммунный ответ женщины направлен против

Собственных тканей матери

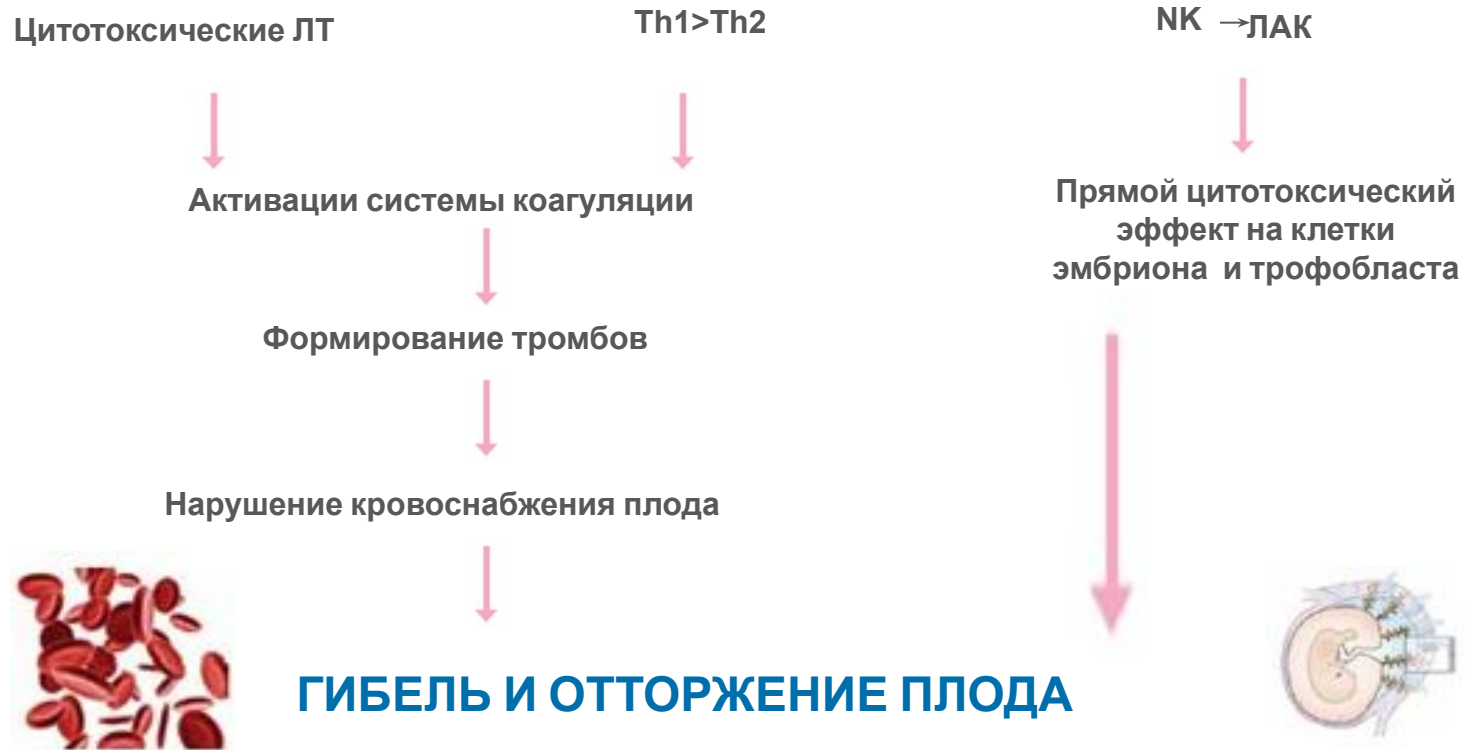
Антигенов плода,  
полученных от отца

Плод страдает вторично  
от реакции материнского  
организма — АФС



Реакция направлена  
непосредственно  
на отторжение плода (Th1,IL,  
AT,LAK...)

# Механизм отторжения плода в результате нарушения иммунной толерантности (аллоиммунная реакция)



## *Объем иммунологического обследования:*

- Уровень NK клеток
- Th1/Th2 соотношение
- Антифосфолипидные антитела
- Антинуклеарные антитела
- Тест на тромбофилию
- Определение Т регуляторных клеток



### Методы лечения:

- ЛИТ (лимфоцитоиммунотерапия) – при аллоиммунных процессах, привычном выкидыше неясного генеза)
- Иммуноглобулин (при АФС с аутоиммунной тромбоцитопенией, вторичный АФС на фоне системных заболеваний соедин. ткани)
- Антицитокиновые препараты

1 Сопоставить иммуноглобулин и его место прикрепления к сперматозоиду:

- |         |                        |
|---------|------------------------|
| 1) Ig A | а) головка             |
| 2) Ig M | б) хвост сперматозоида |
| 3) Ig G |                        |

2 Какой иммуноглобулин отвечает за феномен качания:

а ) Ig M

б ) Ig G

в) Ig A

г) Ig E



3 Какие методы относятся к оценке биологической совместимости сперматозоидов и шейечной слизи:

а)MAR-тест

б)метод Франклин, Дюкс

в)метод непрямо́й иммунофлюоресценции

г)проба Шуварского

д)тест по Буво-Пальмеру

4 Нормальные показатели MAR-теста:

а) менее 30%

б) менее 20%

в) более 50%

г) менее 50%

5 Какие методы лечения иммунологического бесплодия признаны не достаточно эффективными (2 ответа):

а) иммуносупрессивная терапия

б) эфферентная терапия

в) андрогенотерапия

г) вспомогательные репродуктивные технологии

д) блокирующая терапия