ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ.

Бесплодие в браке - важная медико-социальная проблема. В настоящее время каждая десятая супружеская пара является бесплодной. Брак считается бесплодным, если супруги живут половой жизнью без применения контрацептивов в течение 2-х лет. До недавнего времени для всех культур прошлого было характерно убеждение, что в бесплодии в браке повинна женщина. В настоящее время установлено, что фертильность (плодовитость) семьи зависит в равной мере от репродуктивного потенциала как женщины, так и мужчины.

На практике чаще всего в бездетности повинна семейная пара вследствие перенесенных супругами воспалительных заболеваний органов половой сферы. Установлено, что 75% бесплодия в браке обусловлено хроническими воспалительными процессами в гениталиях, вызванными простейшими (трихомониаз), бактериальной микрофлорой (стрептококки, стафилококки, кишечная палочка), хламидиями, гарднереллами, а также плохо леченными венерическими заболеваниями (гонорея и другие специфические инфекции). Ранее считалось, что бесплодие, зависящее от иммунологических причин, составляет 5% от всех случаев бездетности в семье. Как правило, это связывали с наличием антиспермального иммунитета, местным конфликтом, обусловленным антителами к сперматозоидам. При этом антителам к яйцеклетке, в частности к ее прозрачной зоне, внимания практически не уделяли. В последние полтора десятилетия было установлено, что в редких случаях инфертильность связана с повышенной степенью гистосовместимости супругов по антигенам HLA, то есть в данном случае имеет значение иммуногенетический компонент. В самое последнее время было доказано, что при наличии у супругов хронического воспалительного процесса, кроме нарушений функций эндокринной системы, которые часто сопровождают хроническое воспаление гениталиев, в патогенезе бесплодия существенная роль принадлежит иммунным реакциям системного и местного характера. Их нарушение обусловлено поломкой эндокринно-иммунных регуляций, что в результате приводит к развитию вторичного иммунодефицита (ВИД), усугубляющего бесплодие. Возникает порочный круг: воспаление, нарушение эндокринно-иммунных регуляций, вторичный иммунодефицит.

Таким образом, на данном этапе развития иммунологии доказано, что бесплодие в браке может зависеть от следующих причин, обусловленных иммунологическими факторами: 1) вторичный иммунодефицит; 2) антиспермальный (и, вообще, антигаметный) иммунный конфликт; 3) повышенная степень гистосовместимости между супругами. 1. Вторичный иммунодефицит как один из факторов риска бездетности в семье.

Вторичный иммунодефицит (ВИД) может сопровождать бесплодие, проявляющееся привычным невынашиванием плода (выкидыши в 1-м триместре) либо отсутствием зачатия. В первом случае ВИД возникает на фоне воспалительных заболеваний детородных органов и, почти как правило, дисфункции яичников у женщины; во втором - чаще всего на фоне воспалительных заболеваний гениталиев у мужа. Последнее на практике почти как правило связано с хроническим неспецифическим простатитом, приводящем к патоспермии, и далее, к инфертильности (см. соответствующее метод. пособие). При обращении бездетной пары к врачу-клиническому иммунологу необходимо провести обследование мужчины, женщины и в целом супружеской пары.

Обследование женщины проводится вне беременности и имеет целью выяснить следующее: 1. Подробный анамнез (отметить возраст наступления месячных); 2. График базальной температуры в течение 3-х циклов; 3. АД в течение 2-3-х недель; 4. Наличие токсоплазматических антител; 5. Концентрацию сахара в крови; 6. Результаты гормонального исследования (17-КС, ОКС, эстрогены - на7-й, 14-й, 21-й день цикла, как альтернатива - кольпоцитограмма); 7. Метросальпингография; 8. Обзорный снимок матки и придатков матки; 9. Ультразвуковое исследование матки и придатков. Обследование мужчины заключается в проведении спермограммы (анализ эякулята) с целью выявления степени патоспермии.

Обследование супружеской пары включает: 1. Бактериологический анализ биологических сред. Для женщины - мазок выделений для выявления трихомонад; посев влагалищных выделений и цервикальной слизи для выявления банальной микрофлоры, урео- и микоплазм; соскоб слизистой шейки матки и уретры - для выявления хламидий и гарднерелл. Для мужчины - мазок выделений из уретры, посев спермы и сока простаты; для выявления хламидий и гарднерелл - соскоб слизистой уретры. 2. Проведение иммунограммы. Правило: Женщине детородного возраста иммунограмма проводится либо в середине первой фазы цикла, либо не менее чем за 4-5 дней до начала очередных месячных. 3. Определение группы крови и резус-фактора. 4. Типирование по антигенам гистосовместимости системы HLA.

Первое, что необходимо предпринять после проведения исследований - в случае патоспермии, выявленной у бесплодного супруга - направить его на дальнейшее обследование и лечение к сексопатологу (урологу, андрологу). На практике в процессе сбора анамнеза и анализа результатов исследования клинический иммунолог еще до результатов ИГ может составить четкое представление о том, сопровождается ли бесплодие женщины вторичным иммунодефицитом либо могут иметь место только некоторые изменения иммунных реакций в результате воспалительного процесса. Следует помнить, что диагноз ВИД обязательно должен быть подкреплен соответственными жалобами больного (больной), которые укладываются в СПУ - синдром повышенной утомляемости. Этой группе больных также присущи клинические признаки ВИД, характерные для инфекционного синдрома.

Параллельное обследование мужа и жены методами бактериологического анализа для клинического иммунолога имеет особую важность в связи с тем, что, во-первых, это дает возможность уточнить причину привычного невынашивания плода либо отсутствия зачатия вследствие поражения органов репродукции воспалительным процессом; во вторых, более точно определить характер и степень ВИД (например, хламидиозная инфекция является иммунозависимой в связи с ее иммуносупрессивным действием), в третьих, более адекватно осуществить иммунокоррекцию и иммуностимулирующую терапию.

Результаты иммунограммы, наряду с данными анамнеза (наличие клинических признаков иммунодефицита либо их отсутствие), позволяют решить, можно ли данной женщине, страдающей привычным невынашиванием плода (в равной мере - отсутствием зачатия), либо данному мужчине, страдающим бесплодием на фоне хронического простатита, поставить диагноз вторичного иммунодефицита.

Следует помнить, что незначительное (на 10-15%) снижение числа Тхелперов вообще характерно в настоящее время для жителей нашего региона; естественно, что при этом будет несколько смещаться влево иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Кроме того, умеренное повышение количества Влимфоцитов (ЕАС-РОК) всегда ассоциируется с недавно перенесенным воспалительным заболеванием.

Обычно при наличии ВИД у женщин с полиэтиологической причиной выкидышей в ранние сроки беременности для ИГ характерны те же признаки, что и при наличии ВИД у больных хроническим неспецифическим простатитом мужчин (см. соотв. метод. пособие): 1) существенное снижение числа Т-хелперов; 2) значительное уменьшение ИРИ; 3) достоверное повышение количества В-лимфоцитов. При отсутствии зачатия количество В-лимфоцитов может находиться в пределах нормы, но часто наблюдается снижение абсолютного количества Тлимфоцитов в целом. Отмечаются также изменения числа регуляторных клеток, чаще в сторону уменьшения.

Изменениям в ИГ, как правило, сопутствует дисфункция яичников с нарушением соотношения эстрогены/гестогены. Коррекция ВИД приводит к восстановлению взаиморегулирующих механизмов между эндокринной и иммунной системой, вследствие чего уменьшается число так называемых "яичниковых" выкидышей, то есть выкидышей в ранние сроки беременности (в первые 12 недель).

С целью иммунокоррегирующих мероприятий проводится энтеросорбция. Применяются иммуномодуляторы растительного происхождения (адаптогены): настой либо экстракт женьшеня, элеутерококка, левзеи, аралии, солодки; - стимуляторы неспецифической резистентности организма, известные как биогенные стимуляторы: экстракт алоэ, ФИБС, плазмол, пелоидодистиллят, сыворотка Филатова, биосед, торфот, солкосерил. Неспецифическими иммуностимуляторами являются также пентоксил иметилурацил, оказывающие противовоспалительное действие путем активации лейкопоэза и фагоцитарных реакций. С целью восстановления регуляторных механизмов между эндокринной и иммунной системой, как основы нормального функционирования всех звеньев иммунитета, назначают эпиталамин, который регулирует показатели иммунограммы (см. метод. пособие "ВИД при хроническом простатите"). Эффективным и экономически выгодным при воспалительных заболеваниях органов женской половой сферы является применение импульсного переменного магнитного поля (ПеМП) в малых частотах (см. вышеуказанное метод. пособие).

Специфические стимуляторы иммунитета - препараты тимуса, а также миелопид (В-активин) назначаются лишь в том случае, если у больного (больной) имеются выраженные признаки (клинические и лабораторные) ВИД. Существует несколько правил, которые должен помнить врач-клинический иммунолог при обследовании и лечении бесплодной пары: 1. Специфическую иммунизацию аутовакциной или активную иммунизацию (напр. гоновакциной) проводить только после проведенной иммунокоррекции во избежание извращенной иммунной реакции; 2. ИГ женщине детородного возраста проводиться только в середине 1-й фазы либо не менее чем за 4 дня до очередных месячных; 3. Контрольная ИГ проводится ранее, чем через 2 мес. после лечения, так как клиническое улучшение опережает коррекцию иммунитета.

Местный иммунный конфликт, обусловленный антиспермальным иммунитетом.

Традиционно иммунозависимым бесплодием считается бесплодие, в основе которого лежит антиспермальный конфликт. Предполагалось, что он должен иметь место у тех 10-15% бесплодных пар, у которых причину бесплодия установить не удается, т.е. у пар с так называемым <иммунозависимым> или <относительным> бесплодием. Действительно, у 5% этих супружеских пар выявляются антиспермальные антитела (АСАТ) в секрете канала шейки матки, эякуляте и в сыворотке крови.

Обследуя супругов с предполагаемым <относительным> бесплодием, широкие круги врачей, занятых практической гинекологией, меньше внимания уделяли значению антител к прозрачной зоне (ПЗ) яйцеклетки. Между тем антительный процесс, направленный к антигенам ПЗ, как и антиспермальный иммунитет, также является причиной бесплодия в семье, которая, по всей вероятности, встречается с такой же частотой. Правда, исследование антител к ПЗ чрезвычайно затруднено из-за сложности получения яйцеклеток. Это является основной причиной узости изучения данного вопроса. АСАТ формируются на экспрессированные и/или сорбированные антигены (Аг) сперматозоидов (СП).

На поверхности СП обнаружены Аг групп крови АВО, хотя есть мнение, что они сорбируются СП из семенной плазмы. Это же касается и эритроцитарных Аг систем Rh, MNS и P. Также на СП человека обнаружены HLA-Аг I и II классов, которые с помощью моноклональных Ат выявляются более чем на 50% клеток. Возможно, они тоже в какой-то мере сорбируются из семенной плазмы. Факт наличия на СП этих Аг доказывает, что они могут сенсибилизировать женщину к Аг гистосовместимости системы HLA (важность этого факта будет подчеркнута в 3).

На ранних стадиях сперматогенеза на СП экспрессирован также Аг F-9 (так называемый тератомный). Он также выявляется у эмбриона. Причиной привычных выкидышей может быть реагирование спермагглютининов с F-9, что также подтверждает его связь с ГКГ. Важное значение имеет антиген скафферин - SCA. Он сорбируется СП из семенных пузырьков, обволакивает и защищает их от факторов местного иммунитета в женском половом тракте. Это происходит благодаря тому, что SCA сходен с Аг цервикальной слизи и внутриматочной среды, он обеспечивает беспрепятственную миграцию СП по половым путям женщины и оплодотворение яйцеклетки.

Важно также то, что на СП в передней части акросомы экспрессирован Аг MA-I, к которому на яйцеклетке в ЗП есть рецептор. При капацитации (проникновении СП в яйцеклетку) этот рецептор связывается с Аг MA-I и наступает оплодотворение. Важно отметить, что развивать антиспермальный аутоиммунитет и, в результате, бесплодие, могут также антигены самой семенной плазмы, в которой их обнаружено больше 30 (только ей присущи 10) и которые изменяются под влиянием микробных антигенов при воспалительных заболеваниях гениталиев мужчины. Огромное значение имеет тот факт, что семенная плазма в норме обладает иммуносупрессивными свойствами и содержит ингибиторы компонентов комплемента. Это предотвращает индукцию в женском половом тракте антител против чужеродных клеток - сперматозоидов мужчины. У женщин АСАТ вырабатываются в процессе продолжительной семейной жизни; из-за наличия микротравм в половых путях женщина подвергается постоянной иммунизации. Те антитела, которые циркулируют в крови, называются <общими>, а те, которые остаются в шейке матки - <местными>.

Материальный субстрат АСАТ и их функциональные особенности.

У мужчин местные аутоАСАТ определяются в семенной плазме. Они представлены классами Ig G, Ig A, Ig E. Крупные молекулы Ig M отсутствуют, т.к. из крови в семенную плазму не диффундируют, хотя встречаются в 25% активных сывороток. Эти иммуноглобулины приводят к мужской стерильности вследствие прямого действия на СП либо в кооперации с клеточными факторами (напр. АЗКОЦ и усиление фагоцитарной активности макрофагов в репродуктивных путях). Ig G проявляют свои агглютинационные свойства в семенной плазме, если их титр превышает 1:32. При титре 1:64 сперматозоиды склеиваются в эякуляте <хвост к хвосту> (АСАТ цервикальной слизи агглютинируют СП <головка к головке>). У некоторых субъектов спермагглютинины прочно фиксируются на СП и поэтому их трудно определить в обычном серологическом тесте. Они выявляются в этом случае в тесте непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител. У женщины АСАТ, кроме цервикальной слизи, могут быть в жидкости фаллопиевых труб и в эндометрии. Спермагглютинины по своему действию малоспецифичны, феномен спермагглютинации можно наблюдать у девственниц, а также при примеси разнообразных микробных антигенов. Более специфичными являются спермиммобилизины и спермцитотоксины. Эти антитела в цервикальной слизи относятся к классу Ig M и Ig G и работают в присутствии комплемента. Если они синтезированы локально, то являются Ig G и Ig A и могут работать без комплемента. Как уже отмечалось выше, эти антитела иммобилизируют СП (то ли с помощью комплемента, то ли без него), устраняя их продвижение через шеечный канал, а также угнетают капацитацию. Иммунодиагностика. Разработка методов исследования АСАТ дала возможность диагностировать нарушения фертильности и прогнозировать результаты лечения. При отсутствии какой-либо иной видимой причины бесплодия определение местного антиспермального конфликта является свидетельством иммунозависимого бесплодия. Существуют качественные и количественные тесты определения иммунозависимого бесплодия. Все они проводятся в день овуляции, это их главное условие. К качественным тестам относится тест контакта спермы и цервикальной слизи (ТКСЦС), который объединил в себе изучение: а) способности к пенетрации СП и б) <сродство> к ним цервикальной слизи. Производится ТКСЦС в день овуляции следующим образом: капля секрета шейки матки наносится на предметное стекло, рядом - капля свежеполученного эякулята. Материал накрывается покровным стеклом, на которое следует слегка надавить, чтобы капли соединились. Затем препарат инкубируется I час во влажной камере при 37 С. В норме СП пенетрируют в секрет шейки матки. Учет реакции производят путем подсчета в 2-х полях зрения (п/з) на границе двух сред числа СП, проникших в эндоцервикальную слизь. Результаты теста могут быть следующими: а) отличный ТКСЦС: в 2-х п/з более 25 активно-подвижных СП; феномен качания наблюдается менее чем у 25% из них; б) удовлетворительный: в 2-х п/з более 15 активно-подвижных СП; в) плохой: в 2-х п/з меньше 15 активно-подвижных СП; г) отрицательный: пенетрация СП отсутствует, ни в одном п/з их нет; д) сомнительный: при 10-15 СП в п/з феномен качания наблюдается более чем у 25% из них. Последнее обстоятельство свидетельствует о наличии АСАТ и требует постановки количественных иммунологических тестов. При плохом и отрицательном результате врач-иммунолог обязан направить донора спермы к андрологу (сперматологу, сексопатологу) для обследования в связи с вероятной патоспермией. Количественные иммунологические тесты определения АСАТ требуют специальной подготовки, поэтому в данном метод. пособии лишь кратко изложена методическая часть. Сейчас для иммунодиагностики бесплодия в лабораториях на местах применяют тест спермагглютинации и спермиммобилизации (в последнем, фактически, работают и спермоцитотоксины). 1. Микроагглютинационный тест Фриберга (ТФ). Проводится в день овуляции. Как уже отмечалось, спермагглютинины мало специфичны. Для повышения специфичности метода он был усовершенствован путем использования контролей, а также разведения биологических сред - крови, эякулята, цервикальной слизи, что позволило более точно диагностировать иммунозависимое бесплодие и осуществлять контроль в динамике. В качестве контролей используются указанные биологические среды фертильной супружеской пары.

На практике чрезвычайно важно проводить перекрестные пробы между биологическими средами бесплодных и фертильных субъектов, т.к. наличие в цервикальной слизи АСАТ к сперме донора-контроля свидетельствует о сенсибилизации женщины к СП и других мужчин, а не только партнсра. Такой широкий спектр АСАТ наблюдается у проституток.

Реакция считается положительной с сывороткой крови в титре 1:32, с секретом шейки матки - 1:16, с семенной плазмой, как уже указывалось, в титре 1:64. В семенной плазме склеивание происходит <хвост к хвосту>, а в цервикальной слизи - чаще <головка к головке>. Спермагглютинины работают без комплемента. 2. Спермиммобилизирующий тест Изоджима (СИТ). Ставится в день овуляции. Для постановки СИТ используются свежеполученные цервикальная слизь, эякулят, сыворотка крови обследуемых (для определения <общих>, т.е. сывороточных, спермиммобилизинов). В реакции используются в качестве контролей иммунная к СП человеческая сыворотка (ИЧС), с которой в присутствии комплемента в течение I часа инкубации при 37 С происходит иммобилизация 90% спермиев, а также нормальная человеческая сыворотка (НЧС), инактивированная 30 мин при 56 С. Исследуемые сыворотки крови мужа и жены также инактивируются. Комплементом служит сыворотка морской свинки. Условием постановки опыта является нормальная сперма, т.е. когда в I мл содержится не менее 40 млн СП, а их подвижность превышает 70%. При отсутствии этого условия, что будет замечено врачом еще при проведении ТКСЦС, возникает подозрение на наличие у обследуемого мужчины патоспермии. Такого больного необходимо направить к андрологу (урологу, сперматологу, сексопатологу). Учет реакции проводится по числу подвижных СП после экспозиции с исследуемой сывороткой, плазмой эякулята и эндоцервикальной слизью. Показатель спермиммобилизации после соотношения контроля с опытом будет положительным, если он больше 2,0.

Аутоиммунитет к женским половым клеткам.

Существует мнение, что аутоантитела к ПЗ даже в невысоких титрах являются причиной привычного невынашивания плода. Таким образом, женский антигаметный аутоиммунитет может быть причиной как отсутствия зачатия, так и бесплодия в браке в результате привычных выкидышей. На практике такой патогенез бесплодия можно заподозрить тогда, когда невозможно выяснить его причину известными методами, а иммунная система женщины <склонна>, по своему профилю, к формированию аутоиммунных реакций (HLA-ДRЗ, В8 - как один из факторов риска; наличие ВИД, неподдающегося корректировке из-за активности IR-гена). Иммунокоррекция. План лечения зависит от иммунопатогенеза АСАТ, однако в любом случае арсенал терапевтических средств немногочислен. В случае АСАТ у женщины мероприятия сводятся к следующему: 1. предотвращение поступления спермы во влагалище, т.е. кондомотерапия (coitus c презервативом) в течении 3-4 мес; 2. освобождение организма от различных вредных примесей (шлаки, соли тяжелых металлов, иммунные комплексы) с помощью энтеросорбентов (см. метод. пособие <ВИД при хроническом простатите>), а также капельного вливания растворов (гемодез, полиглюкин и т.п.) ; 3. десенсибилизирующая терапия; 4. в случае наличия <общих антител> - УФО крови Только повторные курсы лечения могут привести к положительному результату. Аутоиммунный процесс к гаметам (аутоАт к СП у мужчин и к ПЗ у женщин) трудно поддастся лечению. В данном случае необходимо прибегнуть к иммуносупрессивной терапии, как это описано в вышеуказанном пособии, а также патогенетической. Прием глюкокортикостероидов в качестве иммунодепрессантов необходимо контролировать гормонограммой. Иммунореабилитация. Для врача важно добиться исчезновения АСАТ при обследовании в динамике. Однако достоверным признаком иммунореабилитации является беременность. Иммунопрофилактика. Самый действенный способ - повсеместное активное половое воспитание подростков с объяснением угрозы бесплодия вследствие нравственного разложения; пропаганда гигиены интимных отношений.