

Руководство по репродуктивной иммунологии

Часть серии буклетов
“Руководство по лечению”

Важное предупреждение:

Информация в этом буклете не заменяет информацию или советы вашего врача.

Ваш врач поможет вам выбрать наилучший для вас вариант действий.

© 2024 Europe IVF International s.r.o.

Введение

Одной из причин проблем с фертильностью могут быть нарушения иммунной системы у мужчин и женщин. На сегодняшний день известно несколько десятков иммунных патологий, которые могут приводить к бесплодию.

Репродуктивная иммунология изучает природу, функции и развитие половых клеток, таких как сперматозоиды и яйцеклетки. Она исследует взаимодействие иммунной системы в процессе развития сперматозоидов и яйцеклеток, а также в формировании эмбриона и его прикреплении к материнскому организму. Кроме того, репродуктивная иммунология рассматривает различные иммунные нарушения, которые могут возникнуть на ранних и поздних этапах беременности, включая выкидыш, преэклампсию и другие осложнения у матери, связанные с основными заболеваниями или возможно связанными с самой процедурой экстракорпорального оплодотворения.

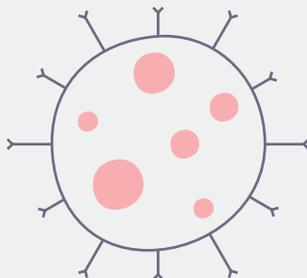
Сегодня считается, что примерно у 10% пар с проблемами фертильности наблюдается дисбаланс иммунных реакций.

В нашей клинике ЭКО мы уделяем особое внимание лечению дисбаланса иммунной системы у обоих партнеров, который может влиять на репродуктивные способности и процесс лечения. Иммунологическое тестирование поможет определить, является ли проблема с иммунной системой причиной бесплодия. Если это так, наш иммунолог разработает план лечения, чтобы устранить этот дисбаланс и максимально повысить ваши шансы на успешное зачатие.

Когда необходимо проводить иммунологическое тестирование?

Иммунологическое обследование рекомендуется в следующих случаях:

- после исключения или устранения других этиологических причин бесплодия,
- после двух неудачных циклов ЭКО
- после двух неудачных переносов эмбрионов, если у одного из партнеров диагностировано иммунное заболевание (например, системный аутоиммунитет, онкологическое заболевание, болезнь щитовидной железы и т.д.)



На основании вашей истории болезни и текущего клинического состояния иммунолог назначит анализы, необходимые для выявления или исключения иммунологических факторов бесплодия. Проанализировав результаты анализов, врач составит план лечения и назначит последующие обследования для контроля эффекта лечения.

Лабораторное обследование для женщин

Стерильность

У женщин с бесплодием не получается зачать ребенка спонтанно. Поэтому мы ищем причину проблем в самом начале процесса, то есть на этапе контакта сперматозоида с яйцом, и дополняем их обследованиями на основные иммунологические заболевания и тестами на клеточный иммунитет.

Мы проводим мониторинг:

- ✓ **Основные параметры:** уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови; основные количества и типы белых кровяных телец; или анализ крови; CRP – исследование, направленное на изучение основных маркеров воспаления.
- ✓ **Антитела репродуктивного фона:** антитела против сперматозоидов, яичников и zona pellucida (оболочки яйцеклетки) – тест отслеживает иммунный ответ против репродуктивных антигенов.
- ✓ **АМН (антимюллеров гормон)** – уровень этого гормона коррелирует с индивидуальным овариальным резервом, отражая количество доступных яйцеклеток в яичниках.
- ✓ **Аутоантитела** – антитела против структур собственного организма. Антитела к ядерным антигенам (ANA) – распространенный маркер аутоиммунных заболеваний; Анти-ТПО обнаруживаются при поражении щитовидной железы; Анти-ТТГ встречаются при целиакии; Антифосфолипидные антитела направлены против факторов свертывания крови.
- ✓ **Выработка цитокинов** – мы культивируем Т-лимфоциты пациента с использованием стимулирующих агентов, таких как сперматозоиды, линия трофобласта и неспецифический мощный активатор, и контролируем уровень цитокинов в клетках. Желательной является продукция эмбриопротекторных цитокинов IL-4 и IL-10. Высокие уровни эмбриотоксичных IFN-гамма и TNF-альфа могут свидетельствовать о провоспалительной реакции организма, что представляет собой риск для успешной беременности.

- ✓ **Активность NK-клеток** – мы культивировали NK-лимфоциты пациента вместе со стимулирующими агентами – спермой, линией трофобласта и неспецифическим мощным активатором – и отслеживали экспрессию CD69 на поверхности NK- и NKT-клеток. Высокая экспрессия активационных маркеров после стимуляции спермой или трофобластом свидетельствует о повышенной цитотоксической реактивности, направленной против антигенов партнера/плода, что может повлиять на успешность зачатия или повысить риск выкидыша. Кроме того, количество NK- и NKT-клеток в крови может быть не слишком высоким.

Бесплодие

Это состояние, при котором происходят неоднократные выкидыши. Женщины с бесплодием могут забеременеть, но не могут зачать и выносить жизнеспособный плод. Иммунологическая проблема может возникнуть на любом этапе беременности. Мы анализируем следующие факторы:



- ✓ **Основные параметры:** уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови; основные количества и типы белых кровяных телец; анализ крови; CRP – исследование, направленное на изучение основных маркеров воспаления.
- ✓ **Аутоантитела – антитела против структур собственного организма:** Антитела к ядерным антигенам (ANA) являются общей характеристикой аутоиммунных заболеваний, некоторые из которых (антитела ENA) также представляют опасность для развития плода; анти-ТПО обнаруживаются при поражении щитовидной железы; анти-ТТГ встречаются при целиакии; антифосфолипидные антитела направлены против факторов свертывания крови.
- ✓ **Компоненты комплемента:** комплемент представляет собой сложную систему белков крови, с помощью которой иммунная система идентифицирует вредное вещество и в значительной степени решает, как это вредное вещество будет уничтожено. Если некоторые компоненты комплемента функционируют недостаточно или неправильно, у иммунной системы может быть меньше шансов вызвать у плода правильную толерантность. Следствием этого могут стать потери на ранних и поздних сроках беременности, преэклампсия и некоторые другие осложнения беременности. В связи с этим исследуемым компонентом комплемента является главным образом лектин связывающий маннозу (MBL).
- ✓ **АМН (антимюллеров гормон):** уровень этого гормона коррелирует с индивидуальным овариальным резервом, отражая количество доступных яйцеклеток в яичниках.

- ✓ **Активность NK-клеток:** мы культивировали NK-лимфоциты пациента вместе со стимулирующими агентами – спермой, линией трофобласта и неспецифическим мощным активатором – и отслеживали экспрессию CD69 на поверхности NK- и NKT-клеток. Высокая экспрессия активационных маркеров после стимуляции спермой или трофобластом свидетельствует о повышенной цитотоксической реактивности, направленной против антигенов партнера/плода, и может повлиять на успешность зачатия или повысить риск выкидыша.
- ✓ **Выработка цитокинов:** мы культивируем Т-лимфоциты пациента с использованием стимулирующих агентов, таких как сперматозоиды, линия трофобласта и неспецифический мощный активатор, и контролируем уровень цитокинов в клетках. Желательной является продукция эмбриопротекторных IL-4 и IL-10; высокие уровни эмбриотоксических IFN-гамма и TNF-альфа являются признаком провоспалительной настройки организма, что представляет собой риск для успешной беременности.

Иногда репродуктивно-иммунологические анализы крови могут быть в пределах нормы, но мы все равно подозреваем иммунологическую причину нарушения фертильности. Это касается как бесплодия, так и невынашивания беременности. В таком случае можно провести иммунологическое исследование лейкоцитов, находящихся непосредственно в слизистой оболочке матки, – так называемое иммунофенотипирование uNK. На определенном этапе менструального цикла берется небольшой фрагмент слизистой оболочки матки (около 1 мм), и исследуется количество и характер отдельных белых кровяных клеток, особенно маточных NK-лимфоцитов.

Эти полезные клетки крови могут быть недостаточно активированы в матке (так называемая недостаточная активация (in situ)), их может быть слишком много с неправильной “киллерной”

активностью (так называемый цитотоксический иммунофенотип), или, помимо преобладания “киллерных” NK-лимфоцитов, может отсутствовать достаточное количество защитных/эмбриопротекторных NK-лимфоцитов. В зависимости от полученных результатов врач может скорректировать терапевтическую иммуномодуляцию.

В рамках комплексного подхода к проблеме важно, чтобы обследование прошел и мужчина. Мы сосредоточимся на анализе спермы.



Доктор Карин Черна
Клиническая иммунология и аллергология

Лабораторное обследование для мужчины

Спермиограмма

Методом первого выбора при иммунологическом обследовании мужчин является спермиограмма согласно стандартам ВОЗ от 2010 года. Для правильной интерпретации результатов спермиограммы важно соблюдать основные правила её сбора:

- Перед сбором материала рекомендуется воздержаться от половой жизни как минимум три-четыре дня.
- Сбор материала проводится в стерильном контейнере, предназначенном для этой цели.
- Эякулят не должен быть собран в презерватив, так как он обычно содержит спермициды.
- Образец должен быть доставлен в лабораторию в течение 60 минут при температуре, близкой к температуре тела.

Для определения вышеперечисленных параметров эякулята используется сочетание классической световой микроскопии (для оценки подвижности и морфологии) и проточной цитометрии, с помощью которой исследуются количество сперматозоидов и лейкоцитов, а также жизнеспособность сперматозоидов. Этот метод также позволяет проверять целостность акросомы сперматозоида и наличие внутриакросомного белка в его головке.

Акросома содержит ферменты, такие как гиалуронидаза и акрозин, которые покрывают внешнюю мембрану яйцеклетки, называемую zona pellucida, и позволяют гаплоидному ядру сперматозоида проникнуть в яйцеклетку.

Основные оцениваемые параметры включают

- ✓ объем и pH эякулята,
- ✓ концентрация сперматозоидов,
- ✓ их подвижность,
- ✓ морфология и жизнеспособность
- ✓ количество лейкоцитов.

Жизнеспособность сперматозоидов

Жизнеспособность сперматозоидов измеряется с помощью йодида пропидия, который проникает через нарушенную мембрану мертвых клеток и связывается с их ДНК. Жизнеспособность рассчитывается как процент живых сперматозоидов от общего числа сперматозоидов в образце.

Количество сперматозоидов и лейкоцитов

Измерение количества сперматозоидов и лейкоцитов основано на добавлении внутреннего стандарта (флуоресцентных шариков с известным количеством) в образец эякулята.

Олигозооспермия диагностируется при концентрации сперматозоидов менее 15 млн/мл согласно спермиограмме. Для выявления лейкоцитов в образце используется анти-CD45 PE-Cy™5 антитело. Если количество лейкоцитов повышено ($> 1 \times 10^6$ /мл), необходимо провести микробиологическое исследование эякулята, для исключения инфекционной причины.

Наличие внутриакросомального белка

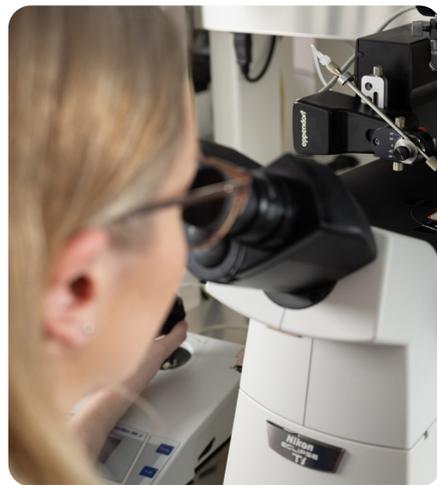
После разрушения или пермеабилзации мембраны сперматозоида интраакросомальный белок (IAP) становится доступным для антител анти-IAP, что позволяет его обнаружение. Если сперматозоид не содержит интраакросомального белка, он не связывается с антителами анти-IAP после пермеабилзации. Нормальные значения содержат более 65% сперматозоидов с целостной акросомой.

Если гематотестикулярный барьер у мужчины нарушается (например, из-за травмы, воспаления, операции или опухоли), иммунокомпетентные клетки могут достигать поверхности

Измерение целостности акросомы

Измерение целостности акросомы основывается на обнаружении внутриакросомного белка (IAP), который находится в акросоме. Если акросома сперматозоида не повреждена, этот белок не может быть выявлен. В сперматозоидах с нарушенной мембраной белок становится доступным для антител против IAP и может быть обнаружен.

Нормальные значения: < 30 % патологических сперматозоидов.



сперматозоидов, что может привести к выработке антиспермальных антител. Для их обнаружения в эякуляте проводится определение сперматозоид-связывающих антител класса IgA и IgG с помощью прямого MAR-теста. Оценка проводится под микроскопом.

Нормальный результат: < 50 % подвижных сперматозоидов со связанными антителами.

Обследование пар с нарушениями фертильности

Тестирование иммунной системы обоих партнеров должно быть частью лечения пар с проблемами фертильности.

Считается, что примерно 10% всех случаев бесплодия имеют иммунологическую причину.

Нарушения могут происходить как в гуморальном (антитела), так и в клеточном иммунитете. Так называемые иммунопатологические заболевания могут протекать скрыто, без видимых проявлений. Однако они вызывают воспалительную реакцию в организме и тем самым нарушают баланс иммунных механизмов.

Беременность требует индукции иммунологической толерантности плода к иммунной системе матери, а воспаление может нанести вред этому процессу.

Цель иммунологического обследования – выявить причину дисбаланса, который затем подлежит соответствующему лечению и восстановлению.

Без достаточно длительного и целенаправленного иммунологического лечения происходят повторные неудачи ЭКО, партнеры испытывают стресс, а их здоровье продолжает ухудшаться.

Целевая группа для лечения

- ✓ Пары (особенно старше 35 лет), которые не смогли зачать ребенка после года регулярных незащищенных половых контактов.
- ✓ Пары, которым не удалось зачать ребенка после одной, двух или более программ ЭКО (возраст является важным фактором).
- ✓ Пациентки после двух и более выкидышей (следует учитывать возрастной фактор, особенно у женщин).
- ✓ Пациентки, перенесшие потерю беременности, случаи преэклампсии, HELLP-синдрома или другие осложнения беременности, которые могут быть связаны с иммунными нарушениями.
- ✓ Пары с аутоиммунными заболеваниями, онкологией или другими серьезными основными диагнозами.
- ✓ Пары, которым предстоит криоконсервация спермы или яйцеклеток в связи с серьезным онкологическим диагнозом и перед медицинскими вмешательствами (операция, химиотерапия).

Иммунологическая терапия – иммуоинтервенция

Термин “иммуоинтервенция” означает искусственное и целенаправленное воздействие на иммунные реакции организма. Иммуоинтервенционная терапия может быть:

- Иммуносупрессивной (подавляющей чрезмерный иммунный ответ),
- Иммуозамещающей (восполняющей недостающие компоненты иммунной системы),
- Иммуонормализующей (восстанавливающей нормальный баланс иммунного ответа)
- Иммуомодулирующей (избирательно воздействующей на определенные иммунные процессы).

В последние годы активно развивается иммуоинтервенционная терапия иммунологических факторов бесплодия. В настоящее время наш арсенал лечения включает:

- кортикостероиды,
- противомаларийные препараты,
- тиопурины,
- ингибиторы фосфодиэстеразы,
- антиагреганты,
- интралипиды,
- полиспецифические иммуоглобулины и другие препараты.

При выборе и использовании терапевтических процедур мы следуем рекомендациям Европейского общества репродуктивной иммунологии (ESRI) и Международного общества иммунологии репродукции (ISIR). В Чешской Республике мы активно сотрудничаем, в том числе, с Рабочей группой по репродуктивной иммунологии Чешского общества аллергии и клинической иммунологии при Чешском медицинском обществе.



Загрузите подробную информацию о психологической поддержке при проведении ЭКО в виде брошюры в формате PDF. На нашем сайте www.europeivf.com/ru вы найдете много информации, адаптированной к различным этапам пути пары.

Готовы ли вы сделать первый шаг?

Если вы готовы, запишитесь на первый прием в нашу клинику. Наши координаторы могут предложить вам личную встречу, консультацию по телефону или видеосвязи. Мы работаем в обычные рабочие часы по вашему запросу и в удобное для вас время.

Запишитесь на консультацию к одному из наших специалистов по лечению бесплодия



Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/ru
info@europeivf.com
+420 257 225 751

**Если у вас есть вопросы,
задайте их нам.**



You dream. We care.

**Каждый день
женщина узнает о
своей беременности
после лечения в
нашей клинике.**

**Благодаря
слаженной работе
нашей команды мы
каждый день делаем
счастливой одну
женщину.**

Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/ru
info@europeivf.com
+420 257 225 751