

*Иммунологические  
методы обследования и лечения  
супружеских пар после  
многократных неудачных  
попыток IVF/ET*

**И. И. Гузов**

**Клиники и лаборатории ЦИР**

**Генеральный директор**

**<http://www.cironline.ru>**

**<http://www.cirlab.ru>**

**[cir@cironline.ru](mailto:cir@cironline.ru)**

**Новосибирск, 6 марта 2008**

# *Биологические причины неудач ЭКО*

Наука — это амеба, посылающая псевдоподии во все стороны, нодвигающаяся в одном направлении

Милан Гашек

# Неудачи ЭКО. Классификация

- 1. По времени возникновения
  - ◆ Доимплантационные
  - ◆ Имплантационные
  - ◆ Постимплантационные

# Неудачи ЭКО. Классификация

## ● 2. Обусловленные

- ◆ Качеством яйцеклетки
- ◆ Качеством сперматозоида
- ◆ Качеством эмбриона
- ◆ Качеством децидуальной оболочки
- ◆ Нарушением взаимодействия между эмбрионом и эндометрием
- ◆ Нарушением процесса оплодотворения
- ◆ Технологическими нарушениями процедуры ЭКО

# Неудачи ЭКО. Классификация

- 3. По главным факторам
  - ◆ Генетические факторы
  - ◆ Эпигенетические факторы
  - ◆ Иммунологические факторы
  - ◆ Эндокринные факторы
  - ◆ Инфекционные факторы
  - ◆ Химические и токсические факторы
  - ◆ Физические факторы
  - ◆ Нарушения гемостаза
  - ◆ Нарушения васкуляризации и кровотока

# Неудачи ЭКО. Классификация

## ● 4. По прогнозу

- ◆ Совместимые с прогрессированием беременности и нормальным развитием плода
- ◆ Несовместимые с прогрессированием беременности и нормальным развитием плода

*Если иммунологические процессы стоят у истоков зарождения жизни, то в этом скрыта важная сторона биологического значения иммунитета в целом.*

*В. И. Говалло*



# *Теории, объясняющие феномены репродуктивной функции у человека*

- Теория эгоизма генов (Ричард Докинс)
- Теория красной королевы (или черного ферзя) (Ли Ван Вален)
- Конфликтология в генетике (Дэйвид Хейг)

# Имплантационное окно (Шарль Тибо)

- Для успеха имплантации должна быть идеальная синхронизация между развитием бластоцисты и развитием слизистой матки
- Слишком рано: матка не прошла нормальную децидуальную трансформацию, и эмбрион не сможет имплантироваться
- Слишком поздно: слизистая матки либо готовится к следующему циклу, либо активно отторгает зародыш

# Имплантационное окно

- Одна из тайн имплантационного окна заключается в том, что оно не наблюдается нигде, кроме матки.
- Таким образом, матка является единственным органом, абсолютно рефрактерным для имплантации, кроме короткого периода имплантационного окна (Жерар Шауа)
- Нет ни одного исследования, подтверждающего классическую миграцию НК-клеток в область плацентарной площадки при внематочной беременности

# Зачем нужно половое размножение?

## (Джордж Вильямс)

- Бесполое размножение не требует затрат сил на поиск партнера
- Бесполое размножение происходит в 2 раза быстрее, поскольку передает потомству в два раза больше своих генов и только своих генов
- При половом размножении существует постоянная угроза потери части генов, поскольку потомству передается только половина генов

# *Вильям Хамильтон: компьютерная модель полового/бесполого размножения и болезни*

- Двуполые организмы выигрывают только тогда, когда в систему вводятся паразиты

# Теория красной королевы («черного ферзя») Ли Ван Вален

- У нас, - сказала Алиса, с трудом переводя дух, - когда долго бежишь со всех ног, непременно попадешь в другое место.
- Какая медлительная страна! - сказала Королева. - Ну, а здесь, знаешь ли, приходится бежать со всех ног, чтобы только остаться на том же месте! Если же хочешь попасть в другое место, тогда нужно бежать по меньшей мере вдвое быстрее!



Faster! Faster! Cried the Queen.  
John Tenniel, from *Through the Looking-Glass*

# Теория красной королевы (Ли Ван Вален)

- Образное название биологической эволюционной гонки вооружений.
- Продолжительность благополучного существования вида не гарантирует виду благополучного существования в будущем (закон вымирания вида)
- Существует постоянная гонка вооружений между макроорганизмом и паразитами. Макроорганизм совершенствует методы защиты. Микроорганизм совершенствует методы нападения. Микроорганизм подбирает ключи, макроорганизм меняет замки

# Теория красной королевы

- Только рекомбинация генов при мейозе и ауткроссинг генов при половом размножении обеспечивает быстрое распространение генов, повышающих устойчивость к атакам паразитов
- Половое размножение – это единственный шанс выжить для популяции медленно размножающихся макроорганизмов в условиях постоянного давления со стороны быстро размножающихся и мутирующих микроорганизмов

# *Теория красной королевы (Мэтт Ридли)*

- **Immune system would not work without sex.**
- **Иммунная система не может работать без полового размножения**

# Иммунология и репродукция

- Взаимодействие репродуктивных и иммунных факторов в процессе эволюции обеспечило все разнообразие полиморфизмов генов, важных как для репродуктивного успеха, так и для эффективной иммунной защиты
- Иммунные механизмы обеспечивают высокую степень избирательности всех этапов репродуктивного процесса
- В женском организме, несущем основную физиологическую нагрузку, связанную с беременностью, иммунные механизмы играют важную роль в выборе эмбриона с оптимальными биологическими характеристиками

# Аллоиммунные факторы снижения фертильности

- HLA-гены: гены ИММУННОГО ОТВЕТА
- Драма гомозигот: выводятся из репродуктивного процесса всеми возможными способами
  - ◆ Недружелюбный прием эмбриона материнским организмом
  - ◆ Снижение фертильности
  - ◆ Ослабленный иммунитет
  - ◆ Повышение риска аутоиммунных заболеваний в результате химеризма (косвенным образом – снижение фертильности матери)

# Аллоиммунные факторы риска

- HLA-типирование (DR, DQ)
  - ◆ Похожесть первых двух цифр
  - ◆ «Гомозиготность» по первым двум цифрам у одного из родителей
  - ◆ DR важнее DQ
  - ◆ DQB1 важнее DQA1
- MLC (СКЛ) – смешанная культура лимфоцитов
  - ◆ Ослабление реакции на лимфоциты отца

# Аллоиммунные факторы: лечение

- Попытка обмана эволюции:
  - ◆ иммунизация лимфоцитами мужа
  - ◆ иммунизация донорскими лимфоцитами
  - ◆ иммунизация лизатом плаценты
- Доза имеет решающее значение.  
Золотой стандарт: 200-250 млн.  
клеток
- Иммунологическая память носит  
пожизненный характер

# Репродуктивный иммунофенотип

- Иммунная система матки
  - ◆ Защита от вторжения инфекции
  - ◆ На страже биологических интересов матери
    - Крепость, которую нужно взять штурмом
    - Только героическое поведение эмбриона способно преодолеть все барьеры
    - После приема на поселение – испытания на протяжении нескольких недель

# Репродуктивный иммунофенотип

- Главная задача материнского организма: не ошибиться в выборе
- Огромные физиологические ресурсы, затрачиваемые на вынашивание беременности, роды, лактацию и защиту ребенка требуют большой осмотрительности в выборе «правильного зародыша»

# *Большой гранулярный лимфоцит — главная клетка иммунной системы эндометрия*

- Large granular lymphocyte (LGL):  
CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup> mCD3<sup>-</sup>
- 70% всех лейкоцитов эндометрия
- Тесная связь с клетками  
экстравиллезного трофобласта
- Экспрессия рецепторов к HLA-G и  
HLA-C антигенам трофобласта

# Таблица 1. Лейкоциты слизистой матки

	Эндометрий вне беременности		Ранняя децидуальная оболочка	
	Пролиферативная фаза	Секреторная фаза	Базальная	Париетальная
Гранулоциты				
Нейтрофилы	-	-/+	-/+	-
Эозинофилы	-	-	-	-
Базофилы	-	-	/	-
Лимфоциты				
В клетки	-(+)	-(+)	-(+)	-(+)
T клетки	+	+	+	+
NK клетки (LGL)	+	+++	+++++	+++
Макрофаги	+	+	+++	+

# *Репродуктивный фенотип*

- Иммунограмма
- Полиморфизм генов цитокинов

# Репродуктивный фенотип

- Факторы риска
  - ◆ Высокие цифры CD8, CD16, CD56
  - ◆ Высокие цифры В1-лимфоцитов в сочетании с повышением общих IgM либо аутоиммунных IgM
  - ◆ Высокие цифры В1-лимфоцитов в сочетании с аутоиммунными состояниями (зоб Хасимото)

# Репродуктивный иммунофенотип

- Факторы риска:
  - ◆ Наличие провоспалительных вариантов генов интерлейкина 1, рецепторного антагониста интерлейкина 1, туморнекротического фактора и др.

# Репродуктивный иммунофенотип

- Лечение:
  - ◆ Санация очагов воспаления в организме
  - ◆ Внутривенные иммуноглобулины в средних и больших дозах в сочетании с низкодозированным аспирином (выключение тромбоцитов из ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО процесса, НЕ ТОЛЬКО АНТИАГРЕГАНТ)

# *IVF: триггерные точки запуска циклов*

- Суперовуляция
- Забор яйцеклеток
- Подсадка эмбрионов
- Имплантация

# *Факторы риска имплантации и плацентации*

- Спазм спиральных артерий
- Тромбоз спиральных артерий
- Избыточное отложение фибрина

# *Факторы риска нарушений имплантации и плацентации*

- Аутоиммунные факторы
- Тромбофилия
- Сосудистый спазм

# Аутоиммунные факторы

- Антитела к фосфолипидам
- Антитела к ДНК
- Антитела против щитовидной железы
- Антитела к кофакторам АФС:
  - ◆ Аннексину V
  - ◆ Бета2-гликопротеину 1

# Тромбофилические состояния

- Гемостазиограмма
- Волчаночный антикоагулянт
- D-димеры
- Антитромбин III
- Протеин С
- Гомоцистеин

# Тромбофилии

- Полиморфизм генов системы гемостаза
- Полиморфизм генов фолатного обмена

# Сосудистый спазм

- Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы

# Иммунологическое обследование при невынашивании беременности и бесплодии

## Аутоиммунные факторы

Антитела к кардиолипину

Антитела к ДНК

Антитела к белкам щитовидной железы

Антитела к фактору роста нервов

## Аллоиммунные факторы

HLA-типирование

Смешанная культура лимфоцитов супругов

## Иммуно-фенотип

Иммунограмма:

Выявление вторичных иммунодефицитных состояний и вирусной активности

Уровень NK-клеток и  $V_1$ -лимфоцитов

Особенности иммунологической конституции пациентки

## Антиспермальные антитела

Проба Шуварского

Проба Курцрока-Миллера

АСАТ в крови методом ELISA

АСАТ в цервикальной слизи и в сперме методом латекс-агглютинации

Список исследований, рекомендованных Центром иммунологии и репродукции (Москва)

Спасибо!

