

**И.В. Рыбина, Е.В. Рыбакова,
Е.П. Неволина, Я.Б. Бейкин**
*Центр лабораторной диагностики,
Институт иммунологии
и физиологии УрО РАН*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БЕСПЛОДИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В г. ЕКАТЕРИНБУРГЕ

Известно, что при частоте бесплодных браков, равной 15 % и выше (критический уровень), проблема бесплодия приобретает государственное значение. По данным многих исследователей, частота бесплодного брака в России составляет 15–17 % и имеет тенденцию к росту [3].

Последние десятилетия ушедшего столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм нарушения фертильности. Современный алгоритм исследования причин нарушения репродукции – это обширное многокомпонентное обследование, включающее в себя исследование как женского, так и мужского фактора, поскольку вклад в формирование инфертильности могут вносить оба партнера.

С целью изучения иммунологических факторов, приводящих к бесплодию у жителей г. Екатеринбурга на базе Диагностического центра лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка было выполнено обследование 363 супружеских пар с диагнозом «бесплодный брак» и 50 фертильных супружеских пар в качестве контрольной группы. Исследование включало в себя определение следующих показателей: степень совместимости партнеров супружеской пары по антигенам главного комплекса гистосовместимости, концентрация антиспермальных антител в сыворотке крови мужчин и женщин, концентрация антифосфолипидных антител в сыворотке крови женщин.

Множество работ посвящено изучению роли генов главного комплекса гистосовместимости, и в частности HLA, в репродукции. Начальный этап этого воздействия не проявляется (во всяком случае, не описан) в отношении человека, но достаточно хорошо известен в отношении животных [4]. У животных раз-

ных видов именно выраженный генетический полиморфизм необходим для удачной репродукции. У человека ситуация, когда брак заключается между людьми, имеющими одинаковые HLA-антигены не редкость. И проведенное исследование является прямым подтверждением данного факта, так как в 29,08 % случаев у лиц с бесплодием и в 24 % случаев в контрольной фертильной группе HLA-фенотипы совпадали по отдельным антигенам.

Два общих антигена у супружеских пар с бесплодием встречались в 19,98 %. У фертильных пар HLA-фенотипы супругов совпадали по двум антигенам в 24 % случаев. Поскольку вариант совместимости по двум HLA-антигенам встречался не только в группе с репродуктивными проблемами, но и в контрольной группе, причем в последней этот показатель даже был несколько выше, можно предположить, что идентичность мужа и жены по двум антигенам главного комплекса гистосовместимости не оказывает существенного негативного влияния на репродуктивные возможности супружеских пар.

Различия коснулись вариантов совпадения по трем, четырем и пяти антигенам I класса, которые встречаются у лиц с бесплодием и отсутствуют в контрольной группе. Достаточно большое число исследований посвящено изучению связи между идентичностью по HLA и невынашиванием беременности. Полученные нами данные дают основание предположить, что высокая степень совместимости супругов по антигенам главного комплекса гистосовместимости I класса (три и более общих антигена) может являться фактором повышенного риска и для формирования бесплодия.

Была предпринята попытка выделить какой-либо иммуногенетический маркер повышенного риска развития бесплодия. Показано, что у жителей Екатеринбурга, имеющих репродуктивные нарушения в виде бесплодия неясного генеза, достоверно чаще, чем у лиц с сохранной репродуктивной функцией, встречается антиген HLA-A9. Тем не менее показатель относительного риска, который указывает на риск развития заболевания у носителей антигена по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген [2], рассчитанный для названного антигена, имеет значение меньше 2,0. Величина данного показателя не дает оснований рассматривать HLA-A9 в каче-

стве маркера повышенной наследственной предрасположенности к нарушению репродукции.

Многочисленные литературные данные указывают, что во время беременности у женщин могут вырабатываться антитела к тканевым антигенам отцовского происхождения [1, 2], концентрация лимфоцитотоксических антител к антигенам отцовского происхождения нарастает во время беременности ко второму—третьему триместру. Обнаружение же анти-HLA-антител у небеременных женщин, а тем более антител в высоких концентрациях расценено нами как один из возможных неблагоприятных факторов для наступления и успешного протекания беременности. У женщин с бесплодием антитела к HLA-антигенам мужа в высоких концентрациях были выявлены в 0,7 % случаев.

Проведенные исследования показывают, что антиспермальный иммунитет является одним из важных иммунологических факторов, ведущих к бесплодию. Антиспермальные антитела обнаружены в 11,1 % случаев у женщин и в 13,5 % случаев — у мужчин, состоящих в бесплодном браке. Антиспермальные антитела представляют собой пример и женского и мужского фактора нарушения фертильности. Таким образом, можно говорить о том, что продукция антиспермальных антител может оказывать негативное воздействие на процесс репродукции у человека на разных этапах. Во-первых, на этапе формирования мужских гамет. Присутствие антиспермальных антител в мужском организме приводит к снижению качества спермы, что существенно затрудняет процесс оплодотворения. Во-вторых, на этапе взаимодействия половых клеток в процессе оплодотворения. Антиспермальные антитела, вырабатываемые в женском организме и присутствующие в репродуктивном тракте в больших количествах, также препятствуют нормальному оплодотворению.

Попытка найти иммуногенетический маркер предрасположенности к нарушению репродуктивной функции, вызванному продукцией антиспермальных антител, не выявила связи между какими-либо HLA-антигенами и способностью иммунной системы реагировать на антигены сперматозоидов повышенным синтезом антиспермальных антител. Наряду с этим определен антиген HLA-A1, достоверно реже встречающийся у лиц с высоким уровнем антиспермальных антител.

Обобщая результаты определения уровня антифосфолипидных антител и антител к ряду белков-кофакторов (бета-2-гликопротеину-1, протромбину, аннексину V) в исследуемых группах, можно сделать заключение, что антифосфолипидные антитела в высоких концентрациях, вполне вероятно, могут являться иммунологической причиной бесплодия, т. к. в 5,4 % случаев кофактор-зависимые IgG-антитела выявлены у женщин с бесплодием и отсутствуют у фертильных женщин.

В качестве иммуногенетических маркеров предрасположенности к нарушению репродукции, вызванному продукцией антифосфолипидных антител, могут быть использованы антигены HLA-A29 и HLA-B22. Показатель относительного риска, рассчитанного для указанных антигенов, был равен 4,0 и 3,56, что указывает на положительную ассоциативную связь. Следовательно, женщины, несущие в своем HLA-фенотипе антиген A29, имеют в 4 раза выше риск развития данной формы нарушения репродукции по сравнению с женщинами, не имеющими названного антигена; для носительниц антигена HLA-B22 риск развития АФС в 3,56 раза выше по сравнению с популяцией.

Суммируя все вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что иммунологические факторы имеют огромное значение в генезе бесплодия. Отсюда напрашивается практический вывод: исследование степени совместимости по HLA, уровней антиспермальных, антифосфолипидных, анти-HLA-антител должно быть включено в схему исследования причин, лежащих в основе бесплодия супружеской пары.

Список литературы

1. Говалло В.И. Иммунология репродукции. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
2. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
3. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 2. — С. 4—7.
4. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 4—11.