

На правах рукописи



004608811

ЦАТУРОВА КРИСТИНА АШОТОВНА

АЛЛОГЕННОСТЬ СУПРУЖЕСКИХ ПАР
ПО АНТИГЕНАМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЛИТЕЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

26 АВГ 2010

Москва
2010

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» и Клиники вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»

Научный руководитель:

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии ФПК
ГОУ ВПО РУДН д.м.н.

Е.А. Калинина

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ
д.м.н., профессор

Р.И. Шалина

профессор кафедры семейной медицины
ММА им. Сеченова
д.м.н., профессор

К.Г. Серебренникова

Ведущая организация:

Государственное учреждение здравоохранения
«Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» IX 2010 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д212.203.01
в Российском университете дружбы народов по адресу:
117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Российского университета дружбы народов
(117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «__» VII 2010 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

И.М. Ордянец

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество бесплодных браков в мире составляет 10-15% [Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., 2005; Бескоровая Т.С., 2005]. Среди супружеских пар в России бесплодием страдают от 8 до 17,5%, в США – от 8 до 15%, в Канаде – от 8 до 14%. В России наиболее распространенными формами бесплодия являются: трубно-перитонеальный фактор – 37,5%, эндокринный фактор – 18%, фактор, обусловленный наружным генитальным эндометриозом, – 1,3% и бесплодие неясного генеза – 5% [Кулаков В.И., 2005].

Генетическим аспектам возможных причин бесплодия, как правило, уделяется мало внимания, что отражается на эффективности применения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Среди различных типов репродуктивных нарушений привычное невынашивание беременности наблюдается у 2–5% женщин, и зачастую при клиническом обследовании пациентки не удается выявить его причину.

По данным ряда исследований, полное несовпадение HLA-генотипов у супругов благоприятно для развития беременности. Choudhury SR и Knapp LA в 2001 году доказали, что репродуктивные потери, в частности, невынашивание беременности, в 40% случаев являются следствием нарушенной экспрессии иммунологических факторов во время беременности. Хотя ценность различных иммунологических факторов для репродукции человека остается противоречивой, имеются достаточные основания утверждать, что человеческие лейкоцитарные антигены (HLA), антиспермальные антитела, интегрины, лейкопения-ингибирующий фактор (ЛИФ), цитокины, антитела к фосфолипидам, эндометриальные факторы адгезии, муцины (MUC1) и эндометриальные естественные киллерные клетки, по отдельности или в различных сочетаниях, обуславливают репродуктивные потери.

Система генов тканевой совместимости человека (HLA) – human leucocyte antigens (синоним: МНС – major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) – является одной из наиболее полиморфных генетических систем, выполняющих в организме человека ряд функций. Важнейшими из них являются

108

генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза, нарушение которых лежит в основе таких патологических процессов, как аутоиммунные заболевания и развитие опухолей. Обеспечивая регуляцию иммунного ответа, система HLA осуществляет генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавания своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и, в целом, обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии.

Несовместимость супругов по системе HLA-антигенов и отличие зародыша от материнского организма являются основным моментом развития и протонирования беременности. При нормальном развитии беременности “блокирующие” антитела к отцовским антигенам появляются с самых ранних сроков беременности. Причем, самыми ранними являются антитела к антигенам II класса гистосовместимости.

Сенсибилизация беременных к отцовским HLA-антигенам плода, сходство супругов по HLA, присутствие в HLA-фенотипе родителей определенных антигенов приводит к спонтанным выкидышам, тяжелым формам гестоза, врожденным порокам развития плода, снижению сопротивляемости потомства к неблагоприятным факторам окружающей среды [Pfeifer K.A. et al., 2005].

Все исследования, связанные с изучением системы HLA, в частности, проблема гистосовместимости супружеской пары представляет большой интерес с позиции повышения результативности экстракорпорального оплодотворения и заслуживает пристального внимания. Большое число совпадающих антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) у супругов приводит к тому, что зародыш не распознается организмом матери как плод, а воспринимается как измененная клетка собственного организма, против которой начинает работать система уничтожения [Бескоровайная Т.С., 2006]. По мнению С.А. Селькова (2006), у женщин с привычным невынашиванием беременности, у которых совпадают с мужем аллели HLA-DQ и DR, наблюдается повышение цитотоксичности и количества NK-клеток, что приводит к развитию некроза в области

децидуальной оболочки и трофобласта и раннему прерыванию беременности.

Бескоровайная Т.С. в 2006 году обнаружила, что негативное воздействие совпадений по системе HLA-антигенов может выражаться как в нарушении процессов гаметогенеза и сказываться на «качестве» половых клеток, так и в снижении жизнеспособности самих эмбрионов.

Таким образом, по данным литературы, несовместимость супругов по HLA-антигенам и отличие зародыша от материнского организма является одним из основных моментов, необходимых для развития, сохранения и вынашивания беременности. Анализируя данные литературы, мы можем предполагать, что совместимость супругов по HLA-антигенам может влиять не только на привычное невынашивание, но и на бесплодие.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения бесплодия неясного генеза у супружеских пар, сингенных по HLA-антигенам II класса, путем создания алгоритма прогнозирования, диагностики и выбора оптимального способа лечения выявленных нарушений.

Задачи исследования

1. Изучить взаимосвязь аллельной принадлежности генов HLA II класса у супругов, состоящих в бесплодном браке.
2. Определить возможность прогнозирования и ранней диагностики бесплодия неясного генеза в браке на основании степени аллогенности генов HLA II класса у супругов.
3. Выявить взаимосвязь между совпадениями по HLA и другими иммунными нарушениями у супружеских пар с нарушением различных репродуктивных функций.
4. Оценить эффективность применения иммуноглобулинов в лечении методами ВРТ бесплодных супругов, имеющих совпадения по HLA-антигенам.
5. Охарактеризовать состояние основных показателей иммунитета бесплодных женщин до и после введения человеческого иммуноглобулина.

6. Разработать алгоритм диагностики и лечения бесплодия неясного генеза у супружеских пар репродуктивного возраста.

Научная новизна

Расширены представления о патогенезе иммунологических нарушений в репродукции, а именно совместимости по HLA-системе у супружеских пар с бесплодием неясного генеза.

В результате проведенного исследования получены новые данные о значении аллогенности по HLA-системе у супружеских пар репродуктивного возраста с бесплодием неясного генеза.

На основании полученных результатов дано научное обоснование прогнозирования, диагностики и лечения репродуктивных нарушений у супружеских пар с бесплодием неясного генеза.

Практическая значимость

Проведенный комплекс генетических и иммунологических исследований позволил разработать критерии прогнозирования и диагностики нарушений репродуктивных функций у супружеских пар с бесплодием неясного генеза.

Обоснована система мероприятий, включающая сочетанное выявление аллельного полиморфизма генов II класса гистосовместимости у супружеских пар с длительным бесплодием, двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Разработана и апробирована технология лечения женщин методами ЭКО при совпадении с супругом по HLA-антигенам более чем на 50%.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Результаты проведенной работы внедрены в работу Клиники ВРТ «Дети из пробирки», находящейся на базе ГКБ №20, и кафедры акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников (ФПКМР) Российского университета дружбы народов.

Положения, выносимые на защиту:

– определение совместимости супружеских пар по HLA-анти-

генам может быть использовано при выявлении причин бесплодия неясного генеза;

– у женщин с первичным бесплодием и сингенностью с мужем по антигенам гистосовместимости II класса различные нарушения репродуктивных функций встречаются так же часто, как и у женщин с бесплодием, полностью аллогенных с мужем по HLA-антигенам II класса;

– наиболее благоприятным условием для лечения бесплодия у супружеских пар, сингенных с мужем по HLA-антигенам II класса, является сочетанное использование методов вспомогательных репродуктивных технологий и подавление сенсibilизации к отцовским антигенам методами иммунокоррекции: внутривенным введением иммуноглобулина человеческого, в дозировке по 25 мл, трехкратно через день во время стимуляции на 12, 14 и 16 день менструального цикла и при наступлении беременности, в сроке от 4 до 6 недель.

Апробация работы

Апробация работы проведена 19.02.2010 г. на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных наблюдений, включающих описание методов исследования, клиническую характеристику пациентов, результаты исследования, обсуждение полученных результатов лабораторных и функциональных методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 17 рисунков и 48 таблиц. Указатель литературы состоит из 118 источников (38 из них на русском языке, 80 – на других языках). Весь материал собран и проанализирован лично автором.

Основное содержание работы

В соответствии с поставленными целью и задачами была разработана программа исследований, предусматривающая: микробиологическое (бактериологическое, бактериоскопическое, гибридизацию ДНК), спермиологическое исследование, определение гормонального статуса, HLA-типирование супругов по генам II класса гистосовместимости, определение иммунологических факторов бесплодия, оценку иммунного и интерферонового статуса у совместимых по HLA-системе с супругом женщин.

В настоящей работе было отобрано 238 мужчин и женщин репродуктивного возраста, состоящих в бесплодном браке, обследование и лечение которых проводилось в Клинике ВРТ «Дети из пробирки», г. Москва (директор к.м.н. Э.В. Вартамян) в период с 2004 по 2008 г.г., и на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (зав. кафедрой – заслуженный деятель науки, профессор, д.м.н., В.Е. Радзинский).

Критериями включения в исследование были: продолжительность бесплодия от 3 до 15 лет, две и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Все супружеские пары были разделены на группы, в зависимости от аллогенности по антигенам HLA II класса: первая группа – супружеские пары, страдающие первичным бесплодием, имеющие сингенность по HLA-антигенам II класса по двум и более аллелям ($n=78$); вторая группа – супружеские пары, страдающие первичным бесплодием, аллогенные по HLA-антигенам II класса ($n=43$); третья группа – супружеские пары, страдающие вторичным бесплодием, сингенные по HLA-антигенам II класса по двум и более аллелям ($n=74$); четвертая группа – супружеские пары, страдающие вторичным бесплодием, аллогенные по HLA-антигенам II класса ($n=43$).

ДНК-типирование специфичности генов DRB1, DQB1, DQA1 проводили методом ПЦР у 238 супружеских пар.

Цитогенетическое исследование проводили всем 238 супружеским парам по методике 72-часового культивирования ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови с последующим дифференциальным окрашиванием (G-окраска). У каждого пациента было проанализировано не менее 13 метафаз при использовании

светового микроскопа Axiophat Opton с кратным увеличением объектива 100х и окуляров 10х.

Оценку иммунного и интерферонового статуса проводили 238 женщинам. Иммунный статус оценивали методом иммунотипирования лимфоцитов периферической крови, методом проточной цитофлюорометрии на аппарате "FACSCalibur" производства Becton Dickinson, США, с использованием соответствующих этим лимфоцитам моноклональных антител производства «Сорбент-Сервис», Россия.

Интерфероновый статус определяли биологическим методом титрования на клеточных культурах. Оценку проводили методом флуоресцентной микроскопии.

Статистический анализ данных проведен в программе Excel 07.

Результаты исследования

Нами было предпринято исследование 238 супружеских пар, которым было проведено обследование для изучения аллельной принадлежности по генам II класса HLA. Супружеские пары разделены на 2 когорты: 152 супружеские пары, частично аллогенные по HLA-антигенам II класса, хотя бы по одному локусу, и 86 супружеских пар, аллогенных по HLA-антигенам II класса. Для более детального исследования эти когорты были разделены на группы с первичным бесплодием (78 – сингенные с супругом женщины; 43 – аллогенные с супругом) и с вторичным бесплодием (74 – сингенные с супругом; 43 аллогенные с супругом).

Таблица 1.

*Совпадения по локусам супружеских пар,
частично аллогенных по HLA-антигенам II класса (абс, %)*

группы				Абс, %	Совпадение по локусам									
Бесплодие	вторичное	первичное	частично аллогенные по HLA-антигенам II класса		1	2	3	4	5	6	8			
				n	8	14	39	9	3	4	1			
				%	10,2	17,9	50,2	11,5	3,99	5,1	1,3			
				n	14	12	37	7	3	1	0			
				%	18,9	16,2	50	9,45	4,05	1,35				
всего				n	22	26	76	16	6	5	1			
				%	14,47	17,1	50	10,5	3,94	3,28	0,65			

Как видно из табл. 1, в 50% супруги совпадали по 3 локусам, в 20% – по 1 локусу в первой группе и по 2 локусам во второй группе. По всем 8 локусам совпадение имело место только у одной супружеской пары с первичным бесплодием. Возможно, это отражает генетические закономерности формирования бесплодных браков [Кулаков В.И., 2005].

При исследовании аллелей у супружеских пар, совместимых по HLA-системе, нами выявлено, что почти у каждой женщины встречались такие аллели как 0602-8 и 0301, у каждой второй – 0501 и 0201, у каждой третьей – 0302 и 0502/4. У мужчин же, частично ал-

логенных с супругой по HLA-системе II класса, так же почти у каждого встречались такие аллели, как 0602-8 и 0301, у каждого второго – 0201 и 0501, у каждого третьего – 0502/4 и 0303. Почти у каждой супружеской пары встречались такие аллели как 0602-8 и 0301, у каждой третьей супружеской пары – 0501 и 0201. Таким образом, можно предположить, что аллели 0602-8 и 0301 локуса DQB1 имеют прямое подтверждение носительства гена бесплодия у отдельных мужчин и женщин и супружеских пар в целом. Это сопоставимо с данными Никитина А.И. и Кулакова В.И. (2002), Бескоровайной Т.С. (2006).

При исследовании аллелей локуса DQB1 у супружеских пар, совместимых по HLA-системе, нами выявлено, что почти у каждой женщины встречались аллели – 0602-8 (77), 0301 (65), у каждой второй – 0501 (33), 0201 (49), у каждой третьей – 0302 (19), 0502/4 (14). У мужчин же, частично аллогенных с супругой по HLA-системе II класса, так же почти у каждого, встречались аллели – 0602-8 (63), 0301 (65); у каждого второго – 0201 (46) и 0501 (41); у каждого третьего – 0502/4 (16) и 0303 (13). Почти у каждой второй супружеской пары встречались аллели – 0602-8 (50), 0301 (37), у каждой третьей – 0501 (20) и 0201 (20). У каждой второй из женщин, частично аллогенных по HLA-антигенам, встречались аллели локуса DRB1 – 15 (46), 15(02) (32); у каждой третьей – 04 (27), 13 (06) (26), 07 (25), 01 (23). У каждого второго из мужчин, частично аллогенных с супругой, встречались аллели – 15 (30), 15(02) (45), 01 (32); у каждого третьего – 07 (24); у каждого пятого – 13 (06) (14). У каждой второй супружеской пары встречались аллели – 15(02) (48), 15 (36), 13(06) (32), 04(26), 13 (26), 11/05 (24), 07 (24). При изучении аллелей локуса DQA1 выявлено, что у каждой второй женщины, частично аллогенной по HLA-антигенам, встречались аллели – 0102 (30), 0501 (30); у каждой третьей – 0301 (22), 0201 (21); у каждого второго мужчины чаще встречались аллели – 0501 (46), 0102 (36); у каждого третьего – 0301 (21), 0201 (21). Таким образом, при анализе данных HLA-системы всех супружеских пар, с большой долей вероятности можно утверждать, что существуют определенные аллели в каждом генотипе: в DRB1 – 15(02) и 15; в DQA1 – 0501, 0102, 0301, 0201; в DQB1 – 0602-8, 0301, которые являются маркерами прогнозирования бесплодия в браке.

Результаты успешного исхода беременностей варьируются в широких пределах от – 42% до 92%. Самая низкая эффективность отмечена в случаях, когда иммунотерапия используется только до зачатия, без пролонгирования во время беременности [Scher, J., 2000]. Всем женщинам, частично аллогенным с супругом по HLA-антигенам, исследовали состояние иммунной системы путем определения иммунного и интерферонового статуса до и после лечения. Нами выявлено, что у женщин, частично аллогенных по HLA-антигенам II класса с супругом, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей лейкоцитов, CD4 (Т-хелперов) (% и абс.), иммунно-регуляторного индекса, и были повышены показатели циркуляторные иммуноглобулины (ЦИГ) с 4% ПЭГ. С наибольшей долей вероятности можно согласиться с А.И. Косовым (2008), установившим супрессивное воздействие HLA-антигенов на продукцию CD4, влияющее на васкуляризацию плаценты. Вероятно, установленные нами изменения показателей CD4/CD8 (иммунно-регуляторный индекс) также приводят к снижению васкуляризации плаценты. Тем более становится вероятным предположение о недостаточном кровоснабжении эндометрия у совместимых по HLA-антигенам с супругом женщин, которое приводит к невозможности имплантации эмбриона или его отторжению на ранних сроках беременности.

Кроме того, наши данные подтверждают участие HLA-лейкоцитов в элиминации ЦИГ, что препятствует избыточному накоплению иммунных комплексов и соответственно повреждению органов и тканей, что показано в работах Хаитова Р.М. (2002).

Однако наиболее важными представляются наши результаты по преодолению совместимости по HLA-антигенам у супругов: они аналогичны таковым Carp H.J.A (2000), Kwak J.A (2000), Gorczynski R.M. (2004), проанализировали результаты, иммунизации аллогенными лимфоцитами партнера, женщин имеющих в анамнезе по 5 выкидышей. Иммунизацию проводили до появления в крови антиотцовских антител, что увеличило наступление беременностей в 2 раза.

Обоснование выбора метода лечения и оценка его эффективности

Как видно из *рис. 1*, мы выделили 152 супружеские пары, сингенные по HLA-антигенам II класса. Эту группу пациентов мы разделили на основные когорты, сопоставимые по всем анализируемым параметрам: I (исследуемая группа) – провели лечение бесплодия с использованием внутривенного иммуноглобулина. В нее вошло 152 супружеские пары. II (контрольная группа) – всем женщинам провели лечение бесплодия методом ЭКО без применения иммуноглобулинов. В нее вошли 122 супружеские пары, также с высокой степенью сингенности по антигенам гистосовместимости II класса.

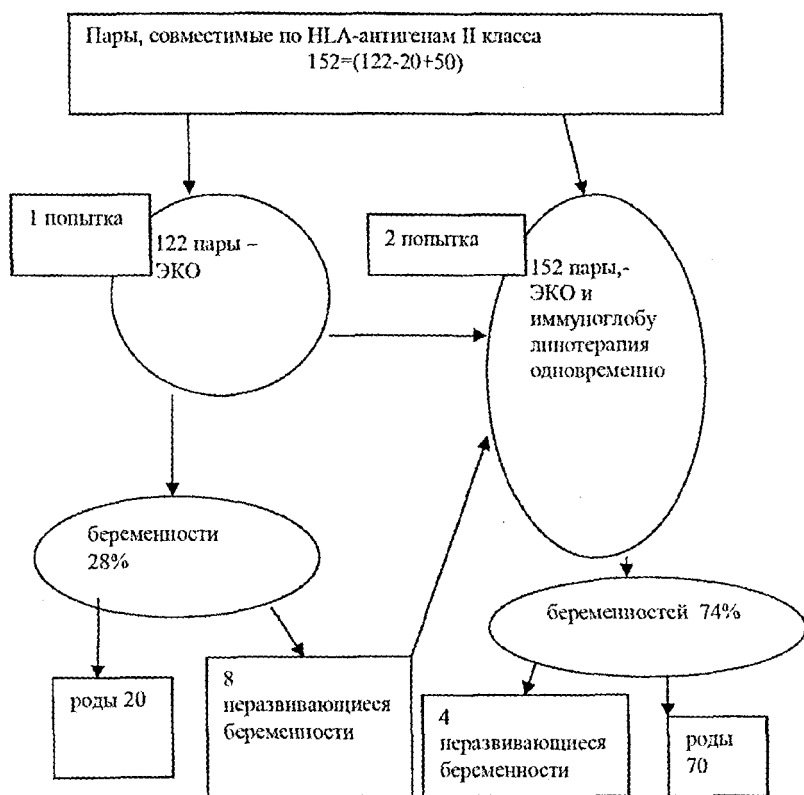


Рисунок 1. Схема распределения пациентов.

В связи с выявленными особенностями женщин были использованы два вида стимуляций овуляции в рамках подготовки к программам ЭКО: забор яйцеклетки с использованием «короткого» протокола у 64,7% женщин, по «длинному» протоколу – у 35,3% женщин. Особенности супружеских пар и состояние фолликулярного аппарата были подробно проанализированы, но в данной работе не представлены.

В первую попытку 122 супружеским парам были проведены 122 забора яйцеклеток. Из 528 фолликулов получено 512 ооцитов (в среднем по 4 на пункцию).

У 57 супружеских пар было проведено классическое ЭКО, из них с первичным бесплодием 21 супружеская пара, а с вторичным бесплодием – 36 супружеских пар. Для преодоления мужского фактора бесплодия (астенотератозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии) использовался метод ИКСИ у 65 супружеских пар: из них с первичным бесплодием 36, а с вторичным бесплодием – 40.

Оплодотворение установлено в 310 (83%) зрелых ооцитах, а остальные 64 ооцита уничтожены из-за непригодности к программе.

В 122 мониторируемых циклах был перенесен 241 эмбрион в матку матери (в среднем по 2 эмбриона).

На этом этапе женщинам с совместимостью по HLA-антигенам II класса и первичным бесплодием было перенесено 93 эмбриона: из них по 1 эмбриону в 12 циклах, по 2 – в 27 циклах, по 3 – в 9 циклах. Женщинам с вторичным бесплодием было перенесено 148 эмбрионов: из них по 1 эмбриону в 10 циклах, по 2 – в 54 циклах, по 3 – в 10 циклах.

122 женщинам было проведено ЭКО, завершившееся успехом только у 28 (23%) женщин, из них 6 (5%) одноплодных беременностей и 22 (18%) двойни. Причем у женщин с первичным бесплодием наступило 2 (1,6%) одноплодные беременности и 10 (8,2%) двойнями, а у женщин с вторичным бесплодием наступило 4 (3,3%) одноплодных беременностей и 12 (9,8%) двойнями. Важно отметить, что в этой группе пациенток не было ни одной тройни.

Сопоставив все данные, мы пришли к выводу, что после проведенного лечения из 122 супружеских пар, совместимых по HLA-ан-

тигенам II класса, которым не было скорректировано лечение иммунологических факторов бесплодия, лишь только у 20 супружеских пар, что составило 16,4% от всех супружеских пар, мы получили результат – роды, причем из них 4 одноплодные и 16 двоен, 8 беременностей завершили свое развитие на 7 – 8 неделях беременности.

Проанализировав полученные результаты с данными литературы, мы решили преодолеть сингенность по HLA-антигенам введением человеческого иммуноглобулина.

Это решение основывалось на описанных в работах Т.С. Бескоровайной (2006) и К.А. Pfäifer (2005) свойствах иммуноглобулина человеческого, содержащего CD200, который блокирует антигены и останавливает процесс снижения васкуляризации трофобласта, плаценты и клеток зародыша.

Вторую попытку мы провели по следующей схеме: наряду с использованием препаратов для стимуляции овуляции, всем женщинам мы проводили иммуноглобулинотерапию (ИГТ) иммуноглобулином человеческого внутривенно капельно, в дозировке 25 мл, на 12, 14, 16 день менструального цикла. И также трехкратно через день при наступлении беременности, в сроке не позднее 6 недель беременности. В эту группу вошли все незабеременевшие женщины после первой попытки (94), а вместо 28 забеременевших женщин в исследование дополнительно включили еще 42 сингенных по HLA-антигенам с супругом женщин, имеющих в течение предыдущих двух лет неудачные попытки ЭКО.

После проведенного лечения, в день переноса эмбрионов в полость матки, мы провели повторное исследование оценки иммунного и интерферонового статуса: все показатели восстановились и были в пределах нормы, в отличие от показателей в предыдущем исследовании.

На следующем этапе нашего исследования было проведено 152 забора яйцеклеток в рамках подготовки к ЭКО. Из 625 фолликулов получено 612 ооцита (в среднем по 4 на пункцию), из них:

- 465 зрелых (76%).
- 98 незрелых (16%).
- 49 дегенеративных (8%).

У 59 супружеских пар, совместимых по HLA-антигенам II класса, было использовано классическое ЭКО, а у 93 супружеских пар, совместимых по HLA-антигенам II класса, – ЭКО+ИКСИ.

Оплодотворение установлено в 382 (82%) зрелых ооцитах, а остальные 83 ооцита уничтожены из-за непригодности к программе.

В 152 мониторируемых циклах было перенесено 400 эмбрионов в матку матери (в среднем по 2 эмбриона).

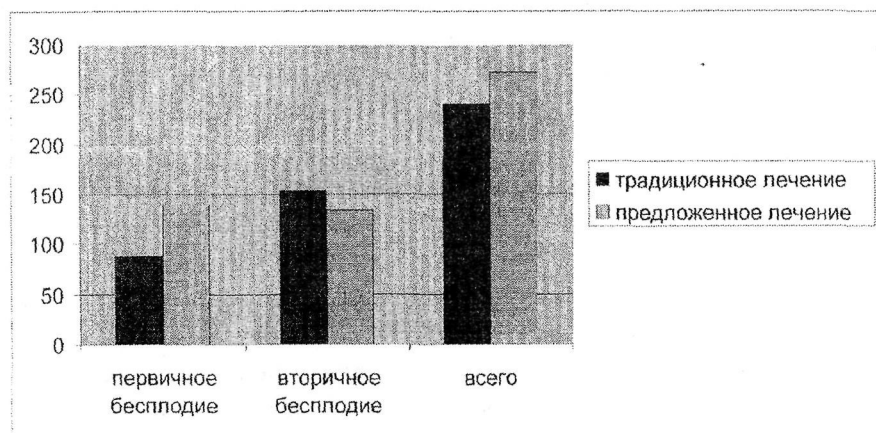


Рисунок 2. Сравнение количества перенесенных эмбрионов в проведенных циклах.

Как видно из рис. 2, во втором цикле количество перенесенных эмбрионов на 31 больше, причем, у женщин, совместимых с супругом по HLA-антигенам II класса и первичным бесплодием, количество перенесенных эмбрионов увеличилось на 109, а у женщин, совместимых с супругом по HLA-антигенам II класса и вторичным бесплодием, уменьшилось на 20.

Оценка эффективности проведенного лечения

Таблица 2.

Результаты всех проведенных циклов лечения бесплодия

группы		всего	одноплодные	двойни	тройни
ЭКО	первичное	12 (11,7%)	2 (1,6%)	10 (8,2%)	0
	вторичное	16 (15,6%)	4 (3,3%)	12 (9,8%)	0
ЭКО и ИГТ	первичное	38 (25%)	22 (14,5%)	15 (9,9%)	1 (0,6%)
	вторичное	36 (23,7%)	23 (21,4%)	13 (8,5%)	0
всего		102 (67,1%)	51 (21,4%)	55 (23,1%)	1 (0,6%)

Анализируя данные, представленные в табл. 2, видно, что всего наступило 102 (67,1%) беременности, причем одноплодных и двоен практически равное количество (21,4 и 23,1%), в том числе у супружеских пар с первичным бесплодием – 50 беременностей, а у супружеских пар с вторичным бесплодием – 52 беременности.

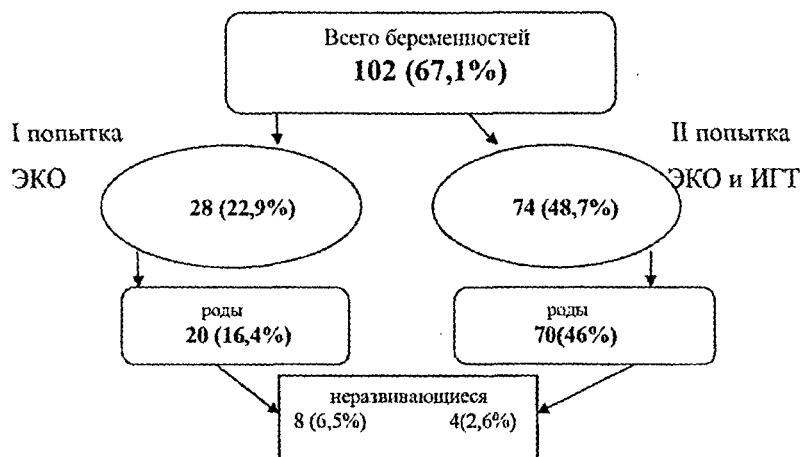


Рисунок 3. Оценка эффективности проведенного лечения.

Анализируя данные, представленные на *рис. 3* и *табл. 2*, можно видеть, что в ходе проведенного лечения наступило 102 беременности (67,1%), из них 28 (22,9%) у супружеских пар с применением классического ЭКО и 74 (48,7%) – с применением ЭКО и ИГТ.

Таким образом, применение иммуноглобулинов для внутривенного введения по предложенной нами схеме приводит к лучшему результату, составив 48,7% и 22,9% соответственно, что превосходит данные литературы по эффективности методов ВРТ [Кулаков В.И., 2005].

Выводы

1. 65 % супружеских пар, состоящих в бесплодном браке неустановленного генеза, имеют совпадения по HLA-антигенам II класса, из них 50% – по трем и более локусам.

2. Прогнозирование эффективности лечения бесплодия неясного генеза возможно на основе определения степени аллогенности HLA-антигенов II класса. При совпадении по аллелям 15(02) и 15 гена DRB1, 0501, 0102, 0301, 0201 гена DQA1 и аллелям 0602–8,0301 гена DQB1 снижается вероятность наступления беременности.

3. У супругов, сингенных по HLA-антигенам II класса, нарушения репродуктивных функций встречаются так же часто, как и у супругов, аллогенных по HLA-антигенам II класса.

4. Внутривенное введение человеческого иммуноглобулина повышает у сингенных супружеских пар показатель CD4 и иммунно-регуляторного индекса и снижает показатель ЦИГ до уровня аллогенных супружеских пар. При применении иммуноглобулина человеческого отмечается существенная динамика изменения факторов антителообразования, вплоть до физиологических параметров.

5. Использование заместительной терапии иммуноглобулином для внутривенного введения в программе подготовки к ЭКО позволяет повысить его эффективность до 48,7%.

6. Разработанный алгоритм диагностики причин бесплодия, с обязательным определением аллогенности супружеских пар по HLA-антигенам, индивидуализированный выбор подготовки к ЭКО («короткий», «длинный» протоколы, ИКСИ) и использование внутривенного введения иммуноглобулина человеческого женщинам,

сингенным по HLA-антигенам с мужьями, позволяет преодолеть бесплодие и обеспечить рождение потомства у 46% супружеских пар.

Практические рекомендации

1. В программе подготовки бесплодных супружеских пар к ЭКО следует проводить определение их HLA-генотипа с целью оценки уровня их аллогенности.

2. При наличии у супружеской пары двух и более совпадений по антигенам HLA II класса в программу подготовки к ЭКО должна быть включена иммунотерапия иммуноглобулином человеческим.

3. Иммунотерапия иммуноглобулином для внутривенного введения должна проводиться по следующей схеме: иммуноглобулин человеческий 25 мл через день три процедуры во время стимуляции овуляции на 12, 14, 16 день менструального цикла. При наступлении беременности процедуру необходимо повторить на 4–6 неделе.

Список опубликованных работ

1. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян, Т.Р. Курносова «Значение HLA-системы в ведении супружеских пар в программах ЭКО» // Материалы международной научно-практической конференции «Иммунологические аспекты репродукции человека» Вестник Сибирской медицинской академической науки. – Новосибирск, 2008. С.47

2. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян, Т.Р. Курносова «Исходы ЭКО у супружеских пар с совпадением по HLA-системе» // Материалы 2 международной конференции по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи» Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – М., 2008. – С.374.

3. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян, С.И. Мазур «Влияние системы генов тканевой совместимости человека на бесплодие» // Материалы научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье населения Урала и Сибири» Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2008. С.65–67.

4. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян, С.И. Мазур «Значение степени аллогенности супружеских пар по антигенам гистосовместимости II класса при бесплодии неясного генеза» // Материалы четвертого международного конгресса по репродуктивной медицине, Проблемы репродукции, – М., 2010. С. 220.

5. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян, С.И. Мазур «Иммуногенетические факторы неудачных попыток ЭКО» // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина» – М., №5, 2009. С86–90.

6. К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян «Беременность у женщин с совместимостью по HLA-системе с супругом» // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина» – М., №7, 2009. С137–141.

The abstract

In work the data about a role of histocompatibility at infertility married couples is presented at long inefficient therapy, including after unsuccessful attempts IVF. It is established that intravenous introduction of a human antibody overcomes specified compatibility and allows to achieve restoration fertility from 48,7% of married couples.

ООО Издательство «ВЕРЕС», ИНН 7706502083.

Заказ №8 от 24 июня 2010 г., тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии

ООО "ККК-ОФСЕТ"