

Imunologie a imunopatologie reprodukčního procesu I. Neplodnost (Sterilita)

Immunology and immunopathology of reproduction I. Sterility

KAREL NOUZA¹, JINDŘICH MADAR², MARTIN NOUZA¹

¹Centrum klinické imunologie, Praha 1

²Ústav pro péči o matku a dítě, Praha 4 – Podolí

SOUHRN

Výskyt neplodnosti mužů, žen a párů se u nás i v řadě evropských zemí trvale zvyšuje. Přitom neplodnost představuje závažný sociální, zdravotnický a ekonomický problém, který má řadu příčin. K důležitým patří faktory životního prostředí, genetické, anatomické a hormonální, autoři se soustřeďují na zánětlivé, infekční a imunopatologické mechanismy. Vedle nových poznatků o etiologii a patofyziologii neplodnosti jsou uváděny i nové možnosti diagnostické, preventivní a léčebné.

Klíčová slova: neplodnost mužů a žen, imunopatologické mechanismy, léčba sterility

SUMMARY

The prevalence of sterility in men, females and couples in our country and many european countries is steadily increasing. At the same time sterility represents important social, medical and economical problem, caused by many factors. To important belong environmental, genetic, anatomic a hormonal causes, authors concentrate themselves on inflammatory, infectious and immunopathological mechanisms. Besides the novel etiological and pathophysiological informations on sterility, new data on diagnosis, prevention and treatment are included.

Key words: sterility of men and women, immunopathological mechanisms, treatment of sterility

I. Neplodnost mužů a žen

Podle Světové zdravotnické organizace je neplodnost páru definována jako neschopnost počít dítě po ročním pravidelném nekrytém sexuálním styku. Neplodností ve světě i u nás trpí 10–15 % partnerských dvojic. V 10–30 % jsou „vinní“ muži, v 30–40 % jsou „vinné“ ženy, v 15–30 % se podílí mužský i ženský faktor. V poslední době neplodností přibývá: souvisí to jednak s odkládáním otěhotnění, kontracepcí a pohlavními chorobami, svůj podíl jistě mají i genotoxické faktory životního prostředí. Vysoká incidence zvyšuje rostoucí zájem o odborné vyšetření a léčbu, jež může být úspěšná v 50 % až 60 %.

Není dosud prokázáno, zda se na rostoucím výskytu neplodnosti párů podílí i obecně se zvyšující alergická reaktivita. Jedinou výjimkou jsou dobře známé – byť poměrně vzácné – alergické reakce žen na antigeny ejakulátu (spermii).

V poslední době je registrován výrazný „úpadek“ mužských pohlavních funkcí: podle některých studií klesl za posledních 50 let téměř na polovinu počet spermii, poklesla jejich pohyblivost a zvýšila se teratospermie. Za jeden z faktorů je pokládán vliv xenoestrogenů, především v prenatálním období. Tam, kde stav spermiogenezy podmiňuje neplodnost, je prospěšná léčba vitamíny E a A, foláty, zinkem, glutathionem či akupunkturou, při astenospermii je vhodný pentoxifylin. Nejlepší výsledky přinášejí metody asistované reprodukce s výběrem vhodných spermii, případně ICSI.

V léčbě ženské neplodnosti se uplatňují operační gynecologické zásahy, úprava pohlavních a thyreoidálních hormonů. Oocytogenezu zlepšují foláty, vitamíny a zinek, u polycystózy ovarii se osvědčil clomiphene.

Tab. 1: Příčiny neplodnosti mužů

• Genetické	10–15 %
<i>abnormality chromozomů, zvláště mikrolece Y, Klinefelterův sy., kryptorchismus</i>	
• Anatomické	30–35 %
<i>mikroorchismus, atrezie vas deferens, varikokéla, komprese gonád</i>	
• Poruchy funkce gonád	10–15 %
<i>vyšší vazba ubikvitinu, poruchy proteasomu – odbourávání sp. mitochondrií, fragmentace sp. DNA (test integrity spermií)</i>	
• Hormonální	2–5 %
<i>hyposekrece gonadotropinů a pohlavních hormonů, hyperprolaktinémie</i>	
• Zánětlivé	
<i>epididimitidy, vezikulitidy, prostatitidy</i>	
• Imunologické	10–15 %
<i>autoprotilátky a autoCMI proti spermiím, ženiny protilátky a CMI proti spermiím</i>	
• Neobjasněno	30–35 %
Funkční následky	poruchy spermiogenezy; vadný přestup spermií hrdlem, zonou pellucidou, vejcovodem
CMI = cell-mediated immunity (buněčná – buňkami zprostředkovaná – imunita)	

Tab. 2: Příčiny neplodnosti žen

• Genetické	10–15 %
<i>Turnerův syndrom, polycystická ovaria, předčasné ovariální selhání</i>	
• Anatomické	20–25 %
<i>vývojové vady dělohy, ovaria a oocytogenezy</i>	
• Poruchy funkce gonád	20–40 %
<i>vyšší vazba ubikvitinu, poruchy proteasomu – odbourávání sp. mitochondrií, fragmentace sp. DNA (test integrity spermií)</i>	
• Hormonální	20–30 %
<i>dysfunkce hypothalamu, hypoprolaktémie</i>	
• Zánětlivé	
<i>kolpitydy, cervicitidy, adnexitidy</i>	
• Imunologické	15 %
<i>autoprotilátky a autoCMI proti ovariu, vajíčku a zona pellucida, protilátky a CMI proti spermiím</i>	
• Neobjasněno	10–20 %
Funkční následky	poruchy oocytogenezy; vadný přestup spermií děložním hrdlem, dělohou, vejcovody a zonou pellucidou
CMI = cell-mediated immunity (buněčná – buňkami zprostředkovaná – imunita)	

1. Infekční faktory v neplodnosti u mužů

Při pátrání po příčinách neplodnosti mužů jsou infekční faktory a následné záněty často přehlíženy. Přitom mohou být postiženy všechny oblasti pohlavního systému, nejčastěji prostata a semenné vajíčky. Infekční záněty probíhají často subklinicky a upozorní na ně až leukocytospermie. Protože se kauzálně mohou uplatňovat i vzácnější mikroorganismy (chlamydie, trichomonády, mykoplasmata, ureaplasmata a další), může být cesta k vyléčení antibiotiky a chemoterapeutiky obtížná. V některých studiích se osvědčila kombinace protimikrobní léčby s preparátem systémové enzymoterapie (SET). Často se zapomíná na skutečnost,

že při sexuálním styku dochází často k opakované reinfekci, zde je kondomový styk v průběhu léčby obou partnerů nezbytný!

2. Infekční faktory v neplodnosti žen

Nejčastější jsou **opakované i chronické záněty pochvy (kolpitydy, vaginitidy)**.

*Fyziologickou situaci ve vagině zajišťuje správné složení vaginální flóry a pH pod 4.5. Stav se mění v souvislosti se změnami hormonových hladin, se stresem a sexuální aktivitou. **Vaginitida** (nejčastěji bakteriální,*

trichomonádová a houbová kandidóza) se projevuje diskomfortem, podrážděním, svěděním a pálením a výtokem. Pravidlem je zabarvený výtok s pH nad 4.5.

Zánět často postihuje i vaginální část děložního čípku (**cervicitida**), výjimečně přestoupí i do dělohy. Zánět dělohy (**endometritida**) vzniká obvykle samostatně vlivem děložního tělíska, ale také po potratech a interupcích. Další cestou – vejcovodem – může přestoupit infekční zánět i na adnexa, řidčeji na ovarium a do malé pánve. **Adnexitidy** zahrnují záněty vejcovodu, jeho ampuly, vaječníku a přilehlých oblastí (**pelveoperitonitida**). Postihují ženy především v reprodukčním věku a počty postižených se v posledních desetiletích trvale zvyšují. V chronickém stavu představují významnou příčinu neplodnosti.

Vedle běžných mikroorganismů se stále častěji uplatňují i chlamydie, trichomonády, mykoplazmata a ureaplazmata, přibývá i klasických pohlavních chorob gonorrhoe a syfilidy, důležitý zdravotnický problém s celosvětově narůstající prevalencí představuje infekce genitálními viry HSV 2. typu a některými typy papilomavirů.

I u žen je plné vyléčení opakovaných a chronických infekčních zánětů obtížné, vedle preventivních postupů je často nutná vytrvalá kombinovaná léčba ATB, ChT, SET).

3. Imunologické mechanismy v neplodnosti mužů

Už prekursorzy spermií, hormonálně aktivní buňky a další buňky a tkáně varlete nesou řadu specifických povrchových znaků, jež mohou být rozpoznány nástroji imunity. V *nadvarleti a prostatě jsou imunitní buňky včetně granulocytů četné a z krve zde vystupují IgA i IgG protilátky. To způsobuje, že v ejakulátech zcela zdravých plodných mužů lze prokázat poměrně vysoké počty imunocytů. K mechanismům bránícím rozvoji autoimunity patří snížená antigennost, tlumivé buňky a jejich produkty.*

Na zralých spermiích nejsou přítomny znaky HLA I. třídy a znaky HLA II. třídy jsou vyjádřeny jen v nízkých koncentracích, zato na nich lze prokázat široké spektrum imunogenních diferenačních znaků. V udržení autotolerance se uplatňují tolerogenní složky spermií, tlumivé imunitní buňky, místní a celkové tlumivé (imunopresivní) faktory, jejichž nejbohatším zdrojem je semenná plazma. V ní za fyziologických podmínek převládají tlumivé cytokiny, řada regulačních bílkovin (alfa2 makroglobulin, beta2 mikroglobulin, laktoferin, transferin, transglutamináza a další enzymy), polyaminy, prostaglandiny (zvláště PGE2), opiáty a další látky. Uplatňuje se i anatomická hematotestikulární bariéra, především síť Sertoliho buněk izolující tubuly od cévního systému a omezená mízní drenáž.

Jakkoli komplexní, imunoregulační nástroje mohou selhat. Pak dochází k autoimunitnímu poškození.

Spontánní autoimunitní orchitida se vyskytuje u některých zvířat: vnímaví jsou např. norci a psi „biglové“. U sameček hlodavců, jimž se brzy po narození odstraní thymus, dochází po latenci k rozvoji autoimunitních syndromů, jejichž součástí je pravidelně orchitida s postižením

zárodečných buněk a s protilátkami a buněčnou reaktivitou proti spermiím a složkám pohlavních tkání. Těžkou orchitidu s aspermií lze vyvolat i u dospělých myší, potkanů, králíků, býků a opic imunizací varletními homogenáty se silným adjuvans. Ve všech případech se předpokládá chybění tlumivých T-buněk a narušení varletních bariér. Prakticky významné jsou orchitidy rozvíjející se po vazektomii (vyskytují se i u operovaných mužů). Vyvolávajícím momentem je zde přestup imunogenních složek ejakulátu do organismu. Další příčinou může být infekční nebo traumatický zánět varlat.

Biopsie varlat **neplodných mužů** prokáže často zánětlivé infiltráty a granulomy kolem přímých tubulů i v rete testis. V pokročilejších stadiích jsou postiženy i vývodné tubuly a nadvarle, v konečné fázi dochází k atrofii varlat a k nekrotizacím. Běžný je výskyt imunitních komplexů, zvýšení „IL-1-like“ faktoru, TGFbeta, IFNgama, sulfátovaného GP2 Sertoliho buněk. Někdy se v anamnéze prokáže vazektomie, virová infekce (příušnice), úraz, torze či nádor varlete.

Podle novějších studií jsou imunopatologické mechanismy zodpovědné nejméně za 50 % ze všech „idiopatických“ mužských sterilit (tj. takových, kde genetický, endokrinologický a urologický náález je normální). U části takto postižených mužů se podaří v krvi nebo semenné plazmě prokázat **autoprotilátky proti spermiím**; v závislosti na použitých metodách se četnost jejich výskytu odhaduje na 5 % až 20 %. Jsou zaměřeny proti diferenačním znakům spermií, jejichž počet se odhaduje na více než 300; antigenní výbava se navíc proměňuje během zrání i v průběhu kapacitace. V krvi mají protispermiové protilátky většinou povahu IgG, v semenné plazmě IgA – ty jsou významnější. Po navázání na spermie je mohou protilátky shlukovat, imobilizovat, ztěžovat jejich průchod ženským pohlavním traktem (zejména protilátky proti bičíku), usmrcovat je a omezovat či zcela zrušit jejich oplozovací schopnost (zde se uplatňují hlavně protilátky proti hlavičkám spermií, z nich pak hlavně ty, jež reagují s akrosomem). Protilátky se vyskytují v ejakulátu i v krvi. Vedle výše uvedených příčin se uvádí cystická fibróza, expozice cestou GIT (u homosexuálů je výskyt protilátek signifikantně vyšší než u heterosexuálů). Léčbu vyžadují případy s více než 50 % povleklých ejakulovaných spermií.

V posledních desetiletích se pozornost soustřeďuje na mechanismy **patologické buněčné imunity (CMI) proti spermiím**. Bylo prokázáno, že značná část mužů s patologickým spermioграмem má v ejakulátu zvýšené počty makrofágů a lymfocytů. Škodlivé působení leukocytů na spermiogezu se může uskutečnit jednak přímým působením zabíječských typů imunitních buněk, jednak prostřednictvím toxických a inhibičních cytokinů (především IL-1, IFN gama a TNF alfa).

V našich studiích v Imunobiologické laboratoři Ústavu pro péči o matku a dítě (IBL ÚPMD) jsme prokázali pomocí modifikovaného testu migrace leukocytů pod agarózou (Dimitrov et al., 1992) účast vystupňované buněčné protispermiové imunity u značné části mužů s patologickým spermioграмem, zatímco u normospermiků byl pozitivní náález výjimečný. Domníváme se, že

škodlivý vliv mechanismů buněčné imunity se realizuje už v průběhu spermiogenézy, kdy se nemohou uplatnit ochranné účinky faktorů semenné plazmy. Patologicky zvýšenou CMI jsme prokázali u 53 % mužů s astenospermii, u 16 % mužů s teratospermii a u 25 % mužů s oligoastenoteratospermii. Klíčovým patogenetickým faktorem jsou pravděpodobně spermiotoxické cytokiny.

Na imunopatologickou příčinu poruch plodnosti je třeba myslet u mužů se systémovou poruchou imunity (alergie, systémová autoimunitní onemocnění, některé imunodeficity) a u těch, kteří prodělali zánětlivý proces ve varlatech (orchitidy, úrazy varlat včetně punkcí) i v jiných etážích urogenitálního ústrojí (prostatitidy, chronické uretritidy apod.). Uplatnění mechanismů klasické alergické reakce v neplodnosti nebyla zatím věnována patřičná pozornost.

4. Léčebné postupy u imunologicky podmíněné mužské sterility závisí na typu poškození. Soudí se, že **při průkazu autoprotilátek** je třeba léčit ty případy, kde je jimi obsazeno více než 50 % ejakulovaných spermií. Zejména při afinitě protilátek k akrosomu spermie je vážně narušena fertilizační schopnost nejen v přirozené, ale i v asistované fertilizaci. Poněvadž k navázání protilátek na spermii dochází většinou až po ejakulaci, lze využít spermií získaných invazivním odběrem z epididymis. Jednodušším postupem je odběr semene do media obohaceného neutrálním proteinem s následným okamžitým promytím spermií. Z imunologického hlediska „nejčistší“ jsou pokusy o odstranění spermií povlečených protilátkami vyvázáním na materiálech potažených antiimmunoglobuliny. V odborné literatuře je zmiňována i možnost odstranění protilátek ze spermií inkubací s proteolytickými enzymy *in vitro*. Po všech těchto postupech pak následuje intrauterinní nebo intratubární inseminace, případně *in vitro* fertilizace s následným přenosem embrya.

Je-li porucha spermiogenézy způsobena **autoimunitní buněčnou imunitou**, je nutno především pečlivě sanovat ložiska urogenitálních zánětů. Dále je doporučována (zvláště u astenozoospermie) léčba pentoxifylinem (Agapurin), karnitinem, zinkem, foláty, glutathionem v případě přetrvávající nedostatečné kvality ejakulátu je metodou volby asistovaná reprodukce. U závažných autoimunitních procesů a tam, kde selhaly všechny uvedené postupy, je na místě celková intermitentní léčba vysokými dávkami glukokortikoidů (s asi 30% efektem), případně selektivními imunopresivními působky, především cyklosporinem A nebo kombinacemi proteolytických enzymů. Nověji se používají i odběry z nadvarlete a promývání spermatu.

5. Imunologické mechanismy v neplodnosti žen

Na rozdíl od varlete, v němž dochází k meiozám a vzniku prekurzorů spermií až v pubertě, formují se primordiální folikuly u plodů ženského pohlaví již v době pohlavní diferenciacie embrya. Imunitní systém ženy proto vnímá povrchové znaky oocyty jako vlastní. Neplatí to však pro další struktury ovaria, zvláště zrajících foliku-

lů, které dozrávají až v období kolem puberty. Proti nim může vzniknout autoimunita se všemi důsledky pro další vývoj a funkci ovaria.

Poslední dobou se rozšiřují i poznatky o imunoregulačních mechanismech operujících ve vaječnicích. Vedle krevně-ovariální bariéry se uplatňují tlumivé buňky a humorální faktory. Studie v IBL ÚPMD např. ukázaly, že procesy zrání oocytů i rozvoje a zániku žlutého tělíska jsou provázeny výraznými změnami v zastoupení a složení imunitních buněk a jejich faktorů (Bukovský, Presl, Petrovská, Nouza aj.). Imunoregulační děje se uskutečňují jednak přímými kontakty imunitních a ovariálních buněk, jednak prostřednictvím podnětných a destruktivních cytokinů.

Autoimunitní poškození ovarii a jejich funkcí bylo podrobně studováno u zvířat. Pokusy u samic hlodavců prokázaly, že novorozenecká tymektomie vede k rozvoji autoimunitního procesu s postižením reprodukčního systému. V ovariu dochází k hromadění lymfocytů a makrofágů a dysmorfogenetickým změnám. Počet folikulů je redukován, oocyty a žlutá tělíska téměř chybějí. V krvi jsou přítomny protilátky proti složkám vajíčka i dalším imunogenním ovariálním složkám. K podobnému mírnějšímu obrazu dochází i po tymektomii v dospělosti, po aplikaci séra proti T lymfocytům a po injekci ovariálního homogenátu v kompletním Freundově adjuvans.

Autoimunitní postižení se v minulosti vyskytovalo u žen, které byly vystaveny působení diethylstilbestrolu během intrauterinního vývoje. Dnes jsou častější druhotné autoimunitní reakce provázející některé imunopatologické procesy, jako je SLE, autoimunitní tyreopatie, diabetes mellitus, Addisonova choroba a další. Uvedený mechanismus se asi uplatňuje i u fertilitu poškozujícího vlivu ektopických gravidit.

Jsou-li autoimunitou napadeny endokrinně aktivní tkáně ovaria, může dojít k vzniku primární amenorhey nebo k předčasnému ovariálnímu selhání. Tyto stavy se často neomezují jen na ovarium, ale postihují i jiné endokrinní žlázy, např. tyreoidu; může se rozvinout syndrom autoimunitní polyglandulární endokrinopatie (Nováková, Šterzl). Antiovariální autoimunita výjimečně vzniká i po opakovaných odběrech vajíček pro *in vitro* fertilizaci (IVF), pravděpodobně vinou mikrotraumat a sterilního zánětu; zde pak v řadě případů komplikuje následné otěhotnění či průběh gravidity.

Ještě donedávna byla za hlavní efektorový mechanismus antiovariální autoimunity považována **tvorba protilátek**. V poslední době se soustřeďuje pozornost badatelů také na **antiovariální buněčnou imunitu**, která může operovat prostřednictvím výkonných (zabíječských) makrofágů, T-lymfocytů a NK buněk i prostřednictvím destruktivních cytokinů. Zdá se, že právě v autoimunitním poškození ovaria hraje rozhodující roli buňkami zprostředkovaná imunita.

Značná pozornost byla v minulosti věnována **protilátkám proti zona pellucida**. U pokusných zvířat lze imunizací materiálem ze zona pellucida vyvolat příslušné autoprotilátky bránící přichycení spermií k vajíčku a proniknutí do něho. Protilátky proti xenogenní (zvířecí) zóně se podařilo prokázat i u části neplodných žen. V průběhu následných studií se však ukázalo, že protilátky reagu-

jící se zvířecími zónami se vyskytují i u části zdravých plodných žen. Navíc zona pellucida je nebuněčná porézní struktura, která ochotně adsorbuje antigeny ze svého okolí a její antigenní složení je proto velmi komplexní a proměnlivé. Jen vzácně se podařilo zachytit skutečné *antizonální autoprotilátky*, jejich patogenetické působení je navíc zpochybňováno. Podobně platí i o *antiadnexinových protilátkách*.

Pro vajíčko je místem prvního kontaktu **folikulární tekutina**, pak se setká s peritoneální tekutinou a prostředím vejcovodů. Ve všech těchto prostředích byla prokázána přítomnost IL-1 i dalších cytokinů a imunitních buněk. Mezi lymfocyty ovšem *de norma* převládají tlumivé T-buňky a imunoglobuliny jsou přítomny jen v nízké koncentraci. Bezpečnost vajíčka zajišťuje i několik antikomplementových faktorů. Do děložní dutiny pak vstupuje vajíčko obvykle až po oplodnění uskutečněném ve vejcovodu.

V našich studiích v IBL ÚPMD jsme sledovali ve folikulárních tekutinách žen, jimž byly odebrány oocyty k in vitro fertilizaci s následným přenosem embrya (IVF + ET) hladinu protilátek proti různým strukturám ovaria a koncentraci prozánětlivých cytokinů (IL-1, IFN-gama a TNF-beta). Výsledky ukázaly, že s jejich stoupajícím výskytem klesá jak fertilizační schopnost oocytů, tak úspěšnost implantace embrya (Hořejší et al., 2000).

Imunitní systém ženského pohlavního ústrojí je konfrontován nejen s relativně cizorodými tkáněmi zralých rozplodzovacích orgánů, ale i se skutečně cizími antigeny – **alogenními spermii a semialogenním embryem**. Imunita proti spermii je také nejdéle (a dosud i nejlépe) známou imunologickou příčinou poruch plodnosti u žen. Pro spermie je hostilní už kyselé **vaginální prostředí**, v němž jsou přítomny i všechny typy imunitních buněk a obvykle i IgM a IgG protilátky. Pod epitelem převládají plazmatické buňky tvořící IgA; tvorba IgM a IgG je nízká. Spermie jsou ovšem v pochvě chráněny semennou plazmou obsahující množství imunopresivních působků.

Cesta spermii může být definitivně přerušena už ve vagině místní infekcí a zánětlivým procesem. Ty jsou provázeny výrazným zmnožením granulocytů, makrofágů a (především) T-lymfocytů. Infekčními zárodky aktivované imunocyty následně stupňují svou aktivitu proti spermii. Proto je protispermiová imunita často zjišťována u žen trpících chronickými vulvovaginitidami a kolpitidami. V tomto smyslu jsou nebezpečné i klinicky inaparentní infekce.

Děložní hrdlo je některými autory pokládáno za „imunitní orgán“, rozlišující nejen mezi spermii a mikroorganismy, ale i mezi plnohodnotnými spermii a hypofunkčními, abnormálními a nežádoucími typy. Významně se při tom uplatňuje cervikální hlen. Ten v období mimo ovulaci obsahuje velké množství granulocytů, makrofágů a T-lymfocytů a jeho úkolem je v této fázi zamezit prostupu jakéhokoli cizorodého materiálu z pochvy do děložní dutiny a tím i do vnitřního prostředí organismu.

V období ovulace se působením zvýšené hladiny estradiolu charakter cervikálního hlenu u zdravé ženy výrazně mění. Dochází nejen ke změně fyzikálně-chemických vlastností (pH, hustota, tažnost, množství), ale zejména k pod-

statnému snížení buněčnosti hlenu. Cílem těchto změn je umožnit průchod pohyblivých a kvalitních spermií do děložní dutiny a omezit možnost jejich napadení ženinou imunitou.

Průchod spermii cervikálním kanálem může být výrazně omezen změnami fyzikálně-chemických a imunologických vlastností hlenu, k nimž dochází při dráždění a infekčních i neinfekčních zánětech; uplatnit se mohou nejen běžné, ale i vzácné mikroorganismy. Klinicky významný je nedávno vymezený syndrom **asymptomatické cervikovaginální leukocytózy**, prokazovaný u více než 20 % „idiopaticky“ neplodných žen. Syndrom je charakteristický vysokými počty granulocytů, lymfocytů a makrofágů v cervikálním hlenu. Jsou zde i cytotoxické T-lymfocyty a jejich toxické cytokiny.

K rozvoji **lokální protispermiové imunity** dochází při kontaktu spermii se zánětlivě změněnou sliznicí exo- i endocervixu, v níž jsou zmnoženy buňky prezentující antigen, fagocyty a pomocné T-lymfocyty. Proto bývá protispermiová imunita častou komplikací chronických kolpitid a neléčených erozí čípku. Efektorovým mechanismem imunologického „cervikálního bloku“ jsou zejména protispermiové protilátky, většinou místní IgA povahy, imobilizující spermie. Uplatňují se i IgG a IgM protilátky, jež jsou schopny aktivovat komplement a působit na spermie cytotoxicky. Občas se naleznou i IgE protilátky, jejich patogenetické působení však není plně prokázáno. Výrazně patogeneticky se naproti tomu uplatňuje **protispermiová buněčná imunita**.

O její patogenetické úloze se uvažuje už delší dobu. Nasvědčuje jí zjištění vysokých počtů lymfocytů a makrofágů v pohlavním traktu i peritoneální tekutině části neplodných žen; zvýšeny jsou i koncentrace některých cytokinů (IL-1, TNFalfa, IFN gama). Vyvolávajícím faktorem může být endometrióza (při našich studiích jsme zde v peritoneální tekutině našli pleiocytózu s převahou makrofágů a významné zvýšení uvedených cytokinů), opakované záněty, opakované odběry oocytů pro IVF-ET, a další faktory.

Svědčí pro to i výsledky získané naší skupinou – v IBL ÚPMD v populaci periferních lymfocytů jsme našli pozitivní buněčnou imunitu (CMI) proti spermii u 33 % „idiopaticky“ sterilních žen, ale jen u 9 % žen, kde hlavní příčinou sterility byl mužský faktor. Předběžné výsledky dále ukazují vysoce pozitivní protispermiovou CMI u žen s cervikálním blokem (Madar et al., 2002b).

Děložní dutina, *de norma* pohostinná pro pronikající spermie, se může stát nebezpečnou při neinfekčním zánětu (vyvolaném nejčastěji různými typy IUD, ale např. i submukózními myomy), dále při bakteriálních, mykoplazmových, parazitárních a virových infekcích. Vedle přímého toxického působení mikrobiálních produktů (zvláště endotoxinů) se mohou uplatnit i faktory aktivovaných imunitních buněk. Patologická imunita proti spermii často přetrvává i po odeznění endometritidy.

Imunopatologické mechanismy **endometriózy** byly studovány už před lety. Vzhledem k přítomnosti četných autoprotilátek proti endometriu, ovariu, fosfolipidům a histonům převládaly dlouho názory o rozhodující účasti

humorálních autoimunitních procesů: endometrióza byla dokonce řazena do syndromu „autoimunitního selhání reprodukce“. Novější výzkumy ukázaly, že se uplatňuje spíše buněčná imunopatologická reaktivita.

VIBL ÚPMD jsme prokázali v peritoneální tekutině žen s rozvinutou endometriózou výrazně zvýšené počty makrofágů, pomocných T-lymfocytů, granulocytů a NK buněk, které byly navíc aktivovány. Vystupňována byla i produkce některých prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF, IFNgama), schopných vyvolat poškození spermií, folikulogenézy, ovulace a vývoje žlutého tělíska. Narušena může být i interakce gamet, některé faktory působí silně embryotoxicky. Současná hormonová dysbalance doplňuje bludný kruh onemocnění vedoucího k dyspareunii, dysmenoreickým potížím a sterilitě (Dimitrov et al., 1992a, 1992c).

6. Základem léčebné strategie imunologicky podmíněné sterility u žen má být v první řadě sanace všech zánětlivých procesů v genitálním traktu, zejména vulvo-vaginitid a cervicitid – cílem je na minimum snížit lokální aktivaci imunity. Další podmínkou úspěšné léčby je omezení kontaktu s patogeneticky významnými antigeny. Při protispermiové imunitě, ať už protilátkové nebo buněčné, je to důsledná kondomová okluze po dobu léčby (alespoň dva až tři měsíce), u endometriózy chirurgické odstranění ložisek a hormonální pseudogravidita. Ústup patologické imunity lze podpořit a urychlit celkovým podáním malých dávek glukokortikoidů a pentoxifylinu (Agapurin), který omezuje aktivaci imunitních buněk. Samotná *in vitro* fertilizace (IVF) s následným přenosem embrya (ET) nebývá bez předchozí léčby patologické imunity úspěšná.

Je-li hlavním patogenním mechanismem imunologicky podmíněný cervikální blok při chybění celkové protispermiové imunity (protilátkové i buněčné), lze s výhodou využít intrauterinní inseminace (IUI). Ulčová-Gallová získala příznivé zkušenosti s lokálním podáváním glukokortikoidů do oblasti čípku. V terapeuticky svízelných případech je nutno sáhnout k celkové léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů, při dominantním podílu patologické buněčné imunity připadají v úvahu i pokus o redukci T-lymfocytů cyklosporinem A. Zkoušejí se i imunomodulátory včetně kombinací proteolytických enzymů, foláty, pentoxyfilin a další léky.

MUDr. Karel Nouza, DrSc.
Centrum klinické imunologie
Havelská 14,
110 00 Praha 1
e-mail: karel-nouza@volny.cz

LITERATURA

- Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey AR, Ozturk O, Groome NP, Serhal P, Jauniaux E. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007; Feb14(2),159-65.
- Baker HW. Management of male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(3),409-22
- Clarke GN. Sperm autoimmunity. *Hum Reprod* 2004; May 19(5),1235.
- Dimitrov D, Laitl J, Sedlák R, Petrovská M, Nouza K. Cellular composition and cytokine profiles in the peritoneal fluid of infertile patients undergoing laparoscopy. 1992a; 5th Internat. Congress of Reproductive Immunology Roma, Abstracts, p. 87.
- Dimitrov D, Nouza K, Madar J, Kinský R. A quantitative objective method for the evaluation of anti-sperm cell-mediated immunity in humans. *J Immunol. Methods* 1992b; 154, 147-153.
- Dimitrov D, Sedlák R, Nouza K, Kinský R. Buňkami zprostředkovaná imunitní reaktivita proti spermiím při poruchách lidské reprodukce. *Čes. Gynekol* 1992c; 57 (9-10), 472-479.
- Dimitrov D, Urbánek V, Zvěřina J, Madar J, Nouza K, Kinský R. Correlation of asthenozoospermia with increased anti-sperm cell-mediated immunity in men from infertile couples. *J Reprod Immunol* 1994; 27 (1), 3-12.
- Ebisch CMG, Thomas WHM, Peters DDM, Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproduction Update* 2007; 13(2), 163-174.
- Gianaroli L, McMagli, Fiorentino F, Baldi M, Ferraretti AP. Clinical value of preimplantation genetic diagnosis. *Placenta* 2003; Suppl. B: 377-383.
- Hořejší J, Martinek J, Nováková D, Madar J, Brandejská M. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 900, 351-356.
- Jarkovský I, Madar J, Nouza K. Systémová enzymoterapie u gynekologických, andrologických a urologických zánětů. *Medicína* 2000; 5/VII, 20/21.
- Kučera E, Madar J, Jirásek JE, Štroufová A, Chaloupková A. Imunopatologické a histopatologické aspekty ektopické gravidity s možným ovlivněním poruchy plodnosti. *Čes. Gynek.* 2004; 69, suppl. 3-8.
- Land JA, Evers JL. Chlamydia infection and subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16(6),901-912.
- Madar J, Chaloupková A, Urbánek V, Štroufová A, Tolarová M., Nováková D., Nouza K. Imunologicky podmíněné poruchy plodnosti u mužů. *Česká gynekologie* 2004; 9, Suppl 1,15-20.
- Madar J, Mayer Z, Nouza K. Asistovaná reprodukce v léčbě imunologicky podmíněné neplodnosti. *Česká gynekologie* 1999; 64(5), 337-342.
- Madar J, Nouza K, Nováková D. Imunologické aspekty habituálního potrácení. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2002b; 11(4):621-627.
- Madar J, Urbánek V, Chaloupková A, Nouza K, Kinský R. Úloha autoprotilátek a buněčné autoimunity proti spermiím v patogeneze mužské neplodnosti. *Česká gynekologie* 2002a; 67 (1), 3-7.
- Nouza K. Imunologie a imunopatologie reprodukčního procesu. *Mod. Gynek. Porod.* 1991;1, (3), 1230-264.
- Nouza K, Kinský R, Dimitrov D. Imunologie a imunopatologie reprodukce. *Folia biol.* 1992; 38, 170-194.
- Nouza K, Kinský R, Petrovská M, Dimitrov D, Sedlák R., Laitl J, Presl J. Immunocytes and cell-mediated immunity in the pathology of reproduction. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371A, 373-377.
- Nouza K, Madar J, Nováková D. Imunologie a imunopatologie mužského a ženského pohlavního systému. *Medicína* 2000; 5/VII, 20-21.
- Nyirjesy P, Peyton C, Weitz MV, Mathew L, Culhane JF. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(5),1185-1191.

23. Petrovská M, Sedlák R, Nouza K, Presl J, Kinský R: Development and distribution of the white blood cells within various structures of the human menstrual corpus luteum examined using an image analysis system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28 (2), 77-80.
24. Shushan A, Schenker JG. Immunological factors of infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28 (3-4), 285-287.
25. Schlosser J, Nakib I, Carre-Pigeon F, Staerman F. Assessment of male infertility *Ann Urol (Paris)* 2006; 40(6), 349-54.
26. Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18(4),446-51
27. Ulčová-Gallová Z, Mráz L, Pláničková E, Macků F, Ulč I. Imunomodulace hydrocortisonem u sterilních žen. 5. kongres Čes. imunologů, 5.-9. 7. 1988, Plzeň, *Imunol. Zpravodaj ČSAV 1988; III (XVII), 1, 98.*
28. Ulčová-Gallová Z., Rokyta Z. Imunologická příčina neplodnosti a současně možnosti terapeutického ovlivnění. *REMEDIA 1998; 8, 1,38 - 40.*
29. Ulčová-Gallová Z. Imunologie v reprodukční medicíně. *Postgraduální medicína 2000; 2, 4, 466-469.*
30. Ulčová-Gallová Z. Imunologická příčina poruchy plodnosti. *Mod Gyn Porod 2002; 11, 4, 553-560.*