

Neplodnost Útok imunity

- příčiny neplodnosti, vyšetření
- imunologická příčina
- způsoby léčby
- některá gynekologická onemocnění
- nejčastější dotazy

**2., aktualizované
a doplněné
vydání**

Zdenka Ulčová-Gallová, Petr Lošan



Publikaci *Nepłodnost – útok imunity* autoři věnují svým rodinám, jež jsou jim v životě pevnou oporou, zároveň párům, které se nevzdávají, stejně jako studentům, lékařům a ostatním pracovníkům. Přesvědčte se o tom, že pavoučí síť oboru imunologie výrazně zasahuje i do problematiky lidského rozmnožování.

Autoři chtějí upřímně poděkovat panu Leonu Tsoukernikovi a paní Sandře Urbíkové za hmatatelnou podporu při druhém vydání této knihy.

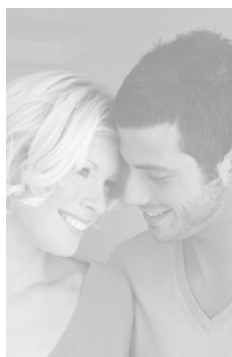
Gynekologie bude vždy a znovu konfrontována s dvěma protichůdnými problémy: s problémem nežádoucího dítěte a s problémem nežádoucí bezdětnosti.

S. Gardó

Neplodnost **Útok imunity**

2., aktualizované a doplněné vydání

prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.
MUDr. Petr Lošan



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována ani šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.
MUDr. Petr Lošan**

NEPLODNOST

Útok imunity

2., aktualizované a doplněné vydání

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, 170 00 Praha 7
tel.: +420 234 264 401, fax: +420 234 264 400
www.grada.cz
jako svou 5168. publikaci

Odpovědný redaktor Zdeněk Kubín
Sazba a zlom Antonín Plicka
Návrh a zpracování obálky Antonín Plicka
Počet stran 152
Vydání 2., 2013

Vytiskla Tiskárna PROTISK, s.r.o.,
České Budějovice

© Grada Publishing, a.s., 2013
Cover Photo © fotobanka Allphoto.cz

ISBN 978-80-247-4555-8

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-8532-5 (ve formátu PDF)
ISBN 978-80-247-8533-2 (ve formátu EPUB)

/ Obsah

/ Stručně o autorech	9
/ Úvod	11
/ Současný stav vědomostí aneb Co by měl neplodný pár vědět	13
Příčiny neplodnosti u muže	13
<i>Co ovlivňuje vytváření spermií</i>	<i>13</i>
<i>Lidská spermie</i>	<i>15</i>
<i>Seminální plazma</i>	<i>17</i>
<i>Porucha pohlavní aktivity</i>	<i>19</i>
<i>Porucha vytváření spermií ve varlatech, nadvarlatech a vývodných systémech</i>	<i>20</i>
<i>Hormonální příčina neplodnosti</i>	<i>22</i>
<i>Imunologická příčina neplodnosti</i>	<i>22</i>
Příčiny neplodnosti u ženy	31
<i>Co všechno ovlivňuje vytváření vajíčka</i>	<i>31</i>
<i>Vlastní příčiny neplodnosti u ženy</i>	<i>37</i>
<i>Obranný mechanismus – imunologie hrdla děložního</i>	<i>40</i>
<i>Imunologická příčina neplodnosti</i>	<i>42</i>
<i>Terapie imunologické příčiny neplodnosti</i>	<i>57</i>
<i>Imunoterapie</i>	<i>58</i>
Imunologie těhotenství	65
<i>Vytvoření časného lidského zárodku (embrya)</i>	<i>65</i>
<i>Normální imunologické vztahy mezi matkou, embryem a plodem</i>	<i>68</i>
Pacientka s diagnózou potráčivosti	73
<i>Příčiny potráčivosti ze strany plodu</i>	<i>73</i>
<i>Příčiny potráčivosti ze strany matky</i>	<i>74</i>
Žena s autoimunitním onemocněním	82
<i>Systémový lupus erythematosus</i>	<i>83</i>
<i>Jiná autoimunitní onemocnění u žen v reprodukčním věku, genetika</i>	<i>86</i>
Gestóza a preeklampsie	86
Plod v reprodukční imunologii	87

<i>Jeden nebo oba rodiče s protilátkami proti spermiím, matka s protilátkami proti vajíčku</i>	87
<i>Embryo, později plod, matky s antifosfolipidovými protilátkami, s autoimunitním onemocněním, matka s gestózou</i>	87
<i>Embryo, později plod, u ženy Rh negativní</i>	88
Neplodnost a endometrióza	89
Neplodnost a syndrom polycystických ovaríí z hlediska reprodukční imunologie	93
<i>Předčasné ovariální selhání</i>	94
<i>Syndrom prázdného folikulu (EFS – empty follicle syndrome)</i>	94
Vrozené trombofilní stavy	95
<i>Kmenové buňky a jejich využití u snížené plodnosti</i>	96
Reprodukční imunologie a imunologická antikoncepce	98
 / Neplodný pár a nejčastější dotazy	101
1. <i>Je neplodnost nemoc?</i>	101
2. <i>Co se skrývá pod názvem „přirozená metoda regulace početí“? Má vztah k mým plodným dnům?</i>	102
3. <i>Zakoupila jsem si kapesní mikroskop k určování plodných dnů. Dá se tímto přístrojem přesně určit termín ovulace?</i>	103
4. <i>Jaké jsou všechny možnosti určení ovulace?</i>	103
5. <i>Mohu otěhotnět těsně po menstruaci?</i>	105
6. <i>Můj manžel často jezdí na delší dobu do zahraničí. Jsou nějaké možnosti uchování jeho spermií?</i>	105
7. <i>Jaký je názor na rehabilitační metodu léčby neplodnosti podle paní Mojžíšové?</i>	106
8. <i>Kdo hradí léčení neplodných párů?</i>	106
9. <i>Co je to preimplantační genetická diagnostika? Proč a kdy se provádí?</i>	107
10. <i>Co ovlivňuje implantaci časných zárodků (vnoření embryí do sliznice děložní)?</i>	107
11. <i>Co jsou to inhibiny?</i>	108
12. <i>Co je to klonování? Dá se nahradit lidské vajíčko?</i>	108
13. <i>Mám opakovaný nález Chlamydií v pochvě. Co to znamená?</i>	109
14. <i>Je možná léčba neplodnosti našich pacientek v zahraničí?</i>	109
15. <i>Mohou časté výtoky z pochvy ovlivnit plodnost?</i>	110
16. <i>Co je to předčasné „vyhasnutí“ funkce vaječníků? Dá se to léčit? Mohu být ještě někdy těhotná?</i>	111
17. <i>Jaký máte názor na tzv. systémovou enzymoterapii?</i>	112

18. V ejakulátu mého manžela není ani jedna spermie. Je možné získat jeho spermie operací z jeho pohlavních žláz?	112
19. Lze již dnes zasahovat do lidského genomu za účelem plodnosti?	113
20. Co je to časovaný odběr sliznice děložní?	113
21. Já i partner jsme zdraví. Rozhodli jsme se mít dítě v mých 40 letech. Jakou mám vyhlídku?	114
22. Co to je laparoskopie asistovaná pacientkou?	114
23. Vážím 130 kg a měřím 155 cm. Budu mít někdy potomka?	115
24. Kdy má neplodný pár podstoupit speciální imunologické vyšetření?	115
25. Mohu si určit, jaké chci pohlaví dítěte před otěhotněním? Jaké jsou možnosti?	116
26. Ráda bych se stala dárkyní vajíček, můj přítel pak dárce spermií, kde se můžeme přihlásit?	117
27. Jak se díváte na tzv. redukci (snížení) vícečetného těhotenství?	117
28. Co je to antimulleriánský hormon?	117
29. Může mít muž s nadváhou děti?	117
30. Co je to Prenascan?	118
31. Proč zrovna já nemohu mít dítě?	118
32. Adoptovat, či neadoptovat?	118
/ Závěr	121
/ Povídky vybrané z knihy „Čekání na Kateřinu“	123
Čekání na Kateřinu	123
Prázdniny s dědou	127
Bez Čedoku s klokanem	130
Výsledek	132
Dyka se uzdravuje	135
Dotyk prázdnin	139
Šestý den	141
/ Čáp a vrána (z knihy „Nedosáhneme na nebe“)	145
/ Vysvětlivky	147

/ Stručně o autorech

prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc. (* 12. 3. 1954)

Autorka pracovala jako samostatná vědecká pracovnice, v současné době je lékařkou a učitelkou v oboru gynekologie, porodnictví a klinické imunologie. Od studentských let se zabývala výzkumem. V roce 1985 založila specializovanou Poradnu pro imunologii reprodukce, která soustřeďuje právě páry s poruchou plodnosti. V roce 2001 vytvořila k poradně i samostatné Laboratoře imunologie reprodukce, později akreditované, jejichž kvalitní vybavení bylo ekonomicky podpořeno četnými výzkumnými projekty. Již v roce 1983 obhájila titul CSc. – Candidatus Scientiarum – na téma „Imunologie ženské neplodnosti“, v roce 1990 pak titul DrSc. – Doctor Scientiarum – prací navazující na předchozí téma „Imunologická příčina neplodnosti“, v roce 2001 se stala docentkou, roku 2007 pak byla jmenována profesorkou. Její originální myšlenky a léčebné přístupy u imunologicky podmíněné neplodnosti jí získaly velmi brzy odborný respekt, zpočátku především v zahraničí. Doposud publikovala 441 odborných článků doma i v zahraničí. Přednáší studentům LF UK v Plzni, aplikované výsledky do praxe svých výzkumných prací přednesla také v celé řadě zemí (opakovaně v Bulharsku, Německu, Chorvatsku, v USA a Japonsku, dále v Dánsku, Anglii, Brazílii, na Islandu, v Izraeli, Kanadě, Maďarsku, Rusku, Polsku, Íránu, Řecku a ve Francii). Je nositelkou několika ocenění, z nichž si nejvíce váží uznání Japonské společnosti pro gynekologii a porodnictví za výsledky v imunologii reprodukce (1996) a domácí prestižní Pawlikovy ceny (1997) za nejlepší práci v gynekologii a porodnictví (Does In Vitro Fertilization – IVF Influence the Levels of Sperm and Zona Pellucida Antibodies in Infertile Women? *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 36, 1996, s. 216–219). Je nositelkou nejvyššího vyznamenání Bulharské akademie a byla vyhlášena ikonou města Plzně (2010).

Prof. Zdenka Ulčová-Gallová vede sekci Českých reprodukčních imunologů, byla prezidentkou Evropské společnosti pro imunologii reprodukce a je členkou výboru Mezinárodní společnosti pro imunologii reprodukce. V současné době se i nadále věnuje klinicky, laboratorně a vědecky reprodukční imunologii.

MUDr. Petr Lošan (* 13. 3. 1973)**vedoucí Genetiky, s.r.o. v Plzni**

Spoluauditor MUDr. Petr Lošan se narodil jako první z jednovaječných dvojčat. Od roku 1997, po studiu na LF UK v Plzni, pracoval jako gynekolog a porodník ve Vojenské nemocnici v Plzni. Již během praxe v porodnici se seznamoval s vyšetřovacími metodami v genetické ambulanci a v genetické laboratoři. První genetické centrum, kde sbíral zkušenosti, patřilo jeho otci, doc. MUDr. Františku Lošanovi, CSc. Centrum klinické genetiky se skládalo z jedné ambulance a laboratoře, celý tým měl tehdy jen tři pracovníky.

Po atestaci z gynekologie a porodnictví (2001) a atestaci z lékařské genetiky (2004) se s otcem pustil do budování moderního genetického centra, které již poskytovalo celé portfolio vyšetření, jaké mají největší genetická centra v České republice. Centrum začalo provádět všechny moderní metody prenatální genetické diagnostiky včetně odběrů plodové vody a choriových klků způsobem, který těhotnou ženu minimálně zatěžuje. Jako jeden z prvních genetiků zavedl ultrazvukové zobrazení v 3D (4D) projekci. Jeho tým spolupracovníků se postupně rozrostl na třicet.

V roce 2012 vybudoval s otcem nové nadčasové centrum, které své služby pro páry rozšířilo i o péči v oboru reprodukční imunologie a dětské echokardiologie. V blízké budoucnosti plánuje doktor Petr Lošan rozšířit péči centra ještě o služby asistované reprodukce. Jeho vize je taková: postarat se komplexně o ženu a muže s poruchou plodnosti od zjištění příčiny neplodnosti, po pomoc při otěhotnění a následně těhotenství geneticky ohlídat tak, aby se páru narodilo zdravé dítě.

/ Úvod

V osmdesátých letech 20. století komise pro populaci Organizace spojených národů vyhlásila základní právo rodiny: „Mít tolik dětí, kolik si rodina přeje, mít tyto děti v době, kterou považuje za nejvhodnější...“

A přesto ve vyspělých zemích včetně České republiky zůstává v současné době přibližně 20–25 % párů nedobrovolně bezdětných, přičemž z velmi hrubého odhadu lze usuzovat, že z poloviny se na poruchách plodnosti podílí žena, ze 40 % muž a z 10 % oba současně. Podle dalších odhadů, tentokrát Světové zdravotnické organizace (WHO), se dokonce uvádí, že problémy s plodností se objevují nově asi u dvou milionů párů ročně.

Kdy tedy vlastně hovoříme o neplodnosti (sterilitě)? Při nechráněných pohlavních stycích, v průměru 4× až 5× do týdne, žena otěhotní do půl roku, je-li splněna podmínka plného reprodukčního zdraví obou partnerů. Maximum plodnosti u ženy je od 19 do 25 let, u muže ohraničení roky jeho nejplodnějšího období neexistuje, neboť je i přesnými genetickými záznamy doloženo, že zdraví jedinci jsou schopni oplodnit i ve vysokém věku svého života. Ještě před několika roky se psalo, že nedojde-li k otěhotnění do 24 měsíců cílené pohlavní aktivity, musíme pomýšlet na sníženou plodnost. Vzhledem k tomu, že se dnes věk páru k rozhodnutí založit svoji rodinu prodlužuje, a to z důvodů především ekonomických, pracovních a bytových, upravila se definice sterility tak, že za poruchu plodnosti se považuje období za 12 měsíců intenzivního snažení o reprodukci. Již dříve bylo vyzorováno, že do půl roku od snahy o graviditu otěhotní 40 % zdravých žen, do roka 20 % a do 2 let 10 %. Zbytek párů má s plodností větší či menší problémy.

Poznávání četných příčin neplodnosti u ženy i u muže závisí především na dosažitelnosti nejmodernějších vyšetřovacích metod v oboru gynekologie, endokrinologie, imunologie, andrologie, sexuologie, urologie, genetiky, psychologie a jiných dalších doplňujících se oborů, dále na neustálém studiu, a tím prohlubování našich znalostí v oblasti lidského rozmnožování až na úrovni například molekulární genetiky.

V praxi se setkáváme velmi často s tím, že z neplodného páru jako první žádá svého gynekologa o pomoc žena, u níž je vazba na dítě mnohem silnější než u muže. Vyšetření partnera však bývá snazší, a proto zahajujeme vyšetření plodnosti páru nejdříve u muže.

/ Současný stav vědomostí aneb Co by měl neplodný pár vědět

Příčiny neplodnosti u muže

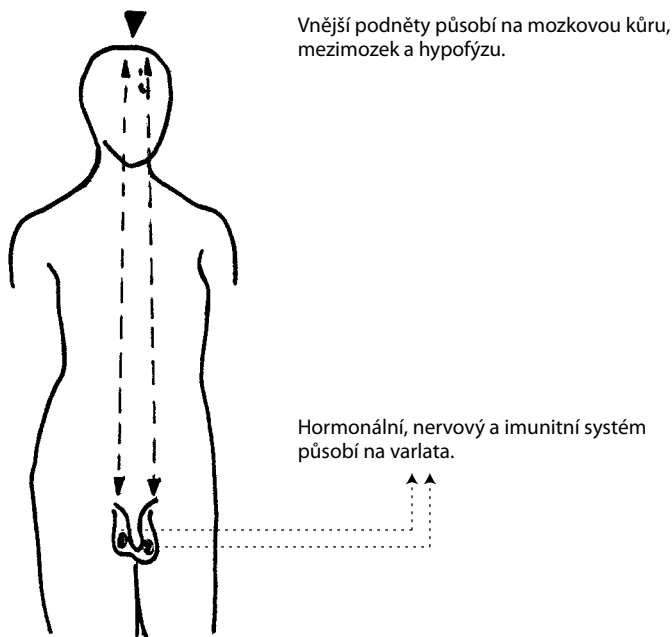
Co ovlivňuje vytváření spermií

Vývoj zdravých spermií řídí v podstatě tři hormony: folikulostimulující (FSH), luteinizační (LH) a testosteron, mužský pohlavní hormon. První dva hormony ovlivňují funkci varlat. FSH působí na Sertoliho buňky a napomáhá tak k vytváření spermií, LH podporuje vytváření mužského hormonu, testosteronu, v Leydigových buňkách. Sertoliho buňky podporované hormonálně mění nezralé spermie ve zralé formy, které v nadvarleti získají vlastnosti progresivního pohybu. Pohyblivé spermie projdou chánovodem do semenných váčků, odkud jsou při ejakulaci uvolněny spolu s dalšími tekutinami (např. z prostaty).

Zdravý dospělý muž vytváří denně až 100 milionů pohlavních buněk – spermií. S postupem let se snižovala hranice počtu spermií pro normální hodnoty (ze 60 na 40 milionů/ml), dnes se za ještě dostatečnou pokládá i mnohem nižší produkce (do 20 milionů/ml).

Základním vyšetřením plodnosti muže je vyšetření a vyhodnocení kvality ejakulátu jako celku, které se provádí po čtyřech až pěti dnech pohlavní abstinence. Pacient získá semeno masturbací do sterilní nádoby. U ejakulátu se hodnotí jeho celkový objem, barva, konzistence, doba zkapalnění, posléze pohyblivost a počet spermií, počítají se procenta porušených spermií, přídatné buňky (jako jsou např. epitellie – „odlupané buňky“ ze sliznice, bílé krvinky, bakterie) a pH. Specializované imunologické laboratoře vyšetřují právě i protilátky proti spermiím v seminální plazmě a kvalitu akrozómu (viz dále).

K hodnocení pohybu spermií pod mikroskopem se využívá čtyřstupňové hodnocení podle McLeoda, které pochází už z počátku šedesátých let 20. století. Stupeň 0 znamená kompletně nepohyblivé spermie, stupeň 1 pak spermie s pohybem na místě, stupeň 2 znamená, že spermie vytvářejí vlnovitý pohyb, při stupni 3 se většina spermií pohybuje progresivně kupředu, stupeň 4 – spermie



Obr. 1 Mužské reprodukční orgány jsou řízeny složitými cestami z mozkové kůry přes mezimozek a přední lalok hypofýzy. Přímými i zpětnými vazbami dochází k ovlivňování tvorby mužského hormonu – testosteronu –, který se vytváří v Leydigových buňkách varlete působením tzv. luteinizačního hormonu (LH). Další centrální hormon, folikulostimulační (FSH), působí na vytváření spermií v tzv. Sertoliho buňkách varlete.

se pohybují rychle a progresivně. Stupeň pohyblivosti spermií dotváří spermio-
logické vyšetření, přičemž za hranici normálního nálezu se dnes ještě považuje
přítomnost minimálně 40 % spermií hodnocených druhým stupněm pohybli-
vosti podle výše uvedených kritérií.

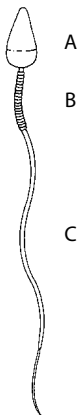
Počet spermií se počítá ve speciální komůrce sestrojené podle lékaře Thoma
nebo ve finančně nákladnějších automatických analyzátořech, které vlastní ně-
které andrologické laboratoře. V obarvovaných nátěrech ejakulátu (provádí se na
podložním sklíčku) se zjišťuje procento abnormálních, odchýlných forem zárodeč-
ných buněk (především zda nejsou zdvojené hlavičky nebo bičíky, jaký má tvar
krček spermie, zda spermie a její hlavní oddíly – hlavička, krček a bičík – nejsou
příliš malé apod.). Při biochemickém hodnocení ejakulátu některá pracoviště ještě
navíc určují hladiny fruktózy (ovocného cukru), zinku, hormonů jako testosteron
nebo inhibin B a pH (viz vysvětlivky některých výrazů na konci knihy).

Normospermiogram (normální hodnoty ejakulátu)

Objem	2,0–6,0 ml
Barva	mírně nažloutlá
Konzistence	není vazká, tvoří kapky
Počet spermií	20 mil/ml a více
Stupeň pohyblivosti	více než 2 (4 – vynikající, kupředu směřující rychlý pohyb spermií)
Počet defektních forem	méně než 30 %
Přidatná buněčnost	méně než 0,5 mil/ml leukocytů nebo malých lymfocytů
pH	7,1–7,8
Fruktóza	nad 1200 µg/ml
Protilátky proti spermiím	žádné nebo méně než 40 %
Pach	kvetoucích kaštanů

Lidská spermie

Lidská spermie byla poprvé popsána v roce 1677 vynálezcem mikroskopu Holanďanem Antony van Leewenhookem.



Obr. 2 Schéma lidské spermie. Na spermii pod mikroskopem dobře vidíme hlavičku s „čepičkou“ (akrozomem – A), krček (B) a bičík (C), na němž se dále rozlišuje jeho střední oddíl, hlavní a koncová část. Celá spermie je pokryta buněčnou membránou, která se skládá z významných bílkovin, proti nimž se mohou vytvářet protilátky.