



# Основные вопросы иммунологии репродукции

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и педиатрии Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины

*Противоположное излечивается противоположным.  
Гиппократ*

**Н**а сегодняшний день предметом изучения иммунологии репродукции являются следующие состояния:

- нарушения иммунитета при гинекологических и андрологических заболеваниях, в т.ч. при хронических воспалительных процессах гениталий (изменение иммунной резистентности);
- нарушения тканевого взаимодействия на всех этапах беременности, начиная с зачатия (взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки) и заканчивая родами и лактацией. Беременность — это уникальный феномен дружественного сосуществования двух иммунологически разных организмов: матери и плода;
- аутоиммунные нарушения, приводящие к нарушению сперматогенеза и овогенеза, оплодотворения и развития беременности на всех сроках (например повышенный уровень антиспермальных антител, антител к фосфолипидам, компонентам щитовидной железы);
- особенности течения беременности и родов при аутоиммунных заболеваниях (ревматизм, системная красная волчанка, бронхиальная астма, ревматоидный артрит);
- резус-конфликтная беременность;
- влияние иммунного статуса матери на формирование функциональных систем плода (влияние антител к фактору роста нервов в крови матери на вероятность развития осложнений во время беременности, предрасположенности к нейропсихическим заболеваниям у детей);
- вопросы иммунокорректирующего лечения при вирусных заболеваниях в акушерстве, гинекологии и андрологии;
- вопросы специфической и неспецифической профилактики развития инфекционных заболеваний и TORCH-инфекций в процессе подготовки к беременности и родам.

## Иммунная связь между матерью и плодом

Огромные успехи иммунологии сопровождаются расширением исследований иммунных процессов в различных областях биологии и медицины. В течение последних двадцати лет подобные исследования были

проведены и в области иммунных взаимоотношений между матерью и плодом, что послужило началом новой, исключительно интересной главы биологии беременности. Интерес к изучению иммунных взаимосвязей между матерью и плодом значительно возрос в последнее время в связи с сопоставлением их с процессами отторжения трансплантата и развития опухолей, так как в основе всех этих процессов лежат общие механизмы.

Зародыш млекопитающих, зигота, возникающая в результате слияния генетического материала двух гамет, обычно в значительной степени отличается генетически от материнского организма и обладает антигенами отцовского происхождения. По этой причине плодное яйцо с внезародышевыми образованиями, являющееся по существу аллотрансплантатом, а точнее полуаллотрансплантатом, в соответствии с общими иммунологическими законами подлежит отторжению. Рядом исследований в области биологии трансплантатов было доказано, что чужеродные ткани обязательно отторгаются организмом-хозяином примерно через 10 дней в связи с включением иммунных механизмов, приводимых в действие антигенами гистосовместимости, находящимися на поверхности клеток пересаженной ткани. Процесс отторжения аллотрансплантата связан с одновременным и синергическим действием механизмов клеточного и гуморального иммунитета, причем ведущая роль принадлежит клеточному иммунитету.

С точки зрения классической иммунологии, если рассматривать плод млекопитающих как аллотрансплантат и, естественно, учитывать выраженную разницу антигенного состава матери и плода при наличии чрезвычайно специализированной системы анатомо-функциональных связей между двумя организмами, беременность представляет собой «иммунологический парадокс», поскольку резко нарушает законы трансплантации. Обладая аллогенным характером по антигенам отцовского происхождения, плодное яйцо при вступлении в непосредственный контакт с материнским кровотоком должно было бы подвергаться иммунному отторжению. Тем не менее беременность, которая вообще не должна была бы существовать, прекрасно переносится маткой в течение 40 нед, по истечении которых плодное яйцо отторгается посредством формирования



родовой доминанты. Интерес к иммунным процессам при беременности в значительной мере ограничен периодом плацентации, несмотря на то что ряд доказательств, в частности экспериментальных, указывает на участие иммунных явлений уже на фазах оплодотворения, преимплантации и имплантации, продолжении иммунных взаимодействий в течение всей беременности и запуске родов иммунными факторами.

Таким образом, участием иммунных механизмов объясняются разнообразные физиологические процессы, связанные с беременностью.

Толерантность к плодово-плацентарному аллотрансплантату пытались объяснить в соответствии с классическими законами биологии трансплантатов следующими гипотезами:

- матка представляет собой иммунологически привилегированный орган;
- низкая антигенность фетоплацентарных тканей;
- снижение иммунологической реактивности матери;
- маточно-плацентарный барьер.

Наилучшим доказательством для опровержения гипотезы о матке как об иммунологически привилегированном органе является внематочная беременность, отлично переносимая с иммунологической точки зрения.

Ряд исследований был посвящен изучению антигенности трофобласта фетальной ткани, т.е. ткани по природе своей частично антигенной, постоянно находящейся в непосредственном контакте с материнским кровообращением на площади до 10-15 м<sup>2</sup>. Интерес к этой проблеме возрос после того, как было доказано, что при нормальной беременности с 26-го дня после зачатия трофобласт направляет в венозную кровь из межворсинчатого пространства ежедневно примерно 19 фрагментов синцития и даже фрагменты ворсин, обнаруживаемые в системе кровообращения, в частности в малом круге, без каких-либо признаков местной реакции.

Пониженная устойчивость к некоторым инфекциям и улучшение симптоматики аутоиммунных заболеваний во время беременности привели ученых к созданию гипотезы, согласно которой толерантность к фетоплацентарному трансплантату объясняется снижением иммунной реактивности организма матери в связи с секрецией половых стероидов и наличием плаценты с хорошо известными иммуносупрессивными свойствами. Кроме того, иммуносупрессию связывают с некоторыми негормональными факторами плазмы, в т.ч. с  $\alpha$ -глобулинами, кислыми гликопротеинами, специфическими для беременности  $\beta$ -глобулинами,  $\alpha$ -макроглобулинами,  $\alpha$ -протеинами плода и пр.

В исследованиях системы Т-лимфоцитов при беременности выявили атрофию лимфатических узлов, снижение количества лимфоцитов, ослабление антителообразующей функции, снижение реактивности по отношению к аллотрансплантату.

Некоторые исследования показали, что антиплацентарные сывороточные антитела достигают максимального титра на третьем месяце беременности, исчезают в последнем триместре и вновь появляются сразу после родов. Сыворотка женщин с внематочной беременностью дает более интенсивную иммуофлюоресцентную

реакцию со срезами плаценты, чем сыворотка здоровых беременных, в то время как сыворотка мужчин и неполовозрелых девочек всегда давала отрицательную реакцию.

Нормальное развитие беременности большинством авторов объяснялось наличием *маточно-плацентарного барьера*, полностью отделяющего плод от матери, который препятствует развитию в ее организме трансплантационного иммунитета к отцовским антигенам тканевой совместимости и создает условия для полной защиты фетоплацентарного аллотрансплантата в случае сенсibilизации организма матери до беременности или во время нее.

Плаценту, которую прежде считали анатомическим барьером, полностью отделяющим материнское кровообращение от хорионэмбрионального, стали считать функциональным клеточным или бесклеточным барьером после открытия с помощью электронной микроскопии разрывов в межворсинчатых пространствах на поздних сроках беременности, а иногда даже после 3 мес гестации.

В результате рассмотрения основных гипотез, объясняющих причину толерантности организма матери к фетоплацентарному аллотрансплантату, можно сделать следующий вывод. Несмотря на то что плод и послед представляют антигенный комплекс, способный вызывать иммунный ответ со стороны матери, а плацента лишь в относительном смысле разделяет маточное и хорионэмбриональное кровообращение, иммунный конфликт при беременности не развивается. По классическим законам иммунологии, касающимся иммунологии трансплантата и иммунного контроля, беременность поистине может считаться «иммунологическим парадоксом».

Иммунные взаимоотношения, устанавливающиеся между матерью и плодом во время беременности, в силу того, что синцитиотрофобласт и базальная децидуальная оболочка находятся в непосредственном контакте, а также происходит постоянное поступление клеток плода в кровотоки матери, создают защиту плода и его образований от иммунных механизмов матери, запускаемых антигенами плода отцовского происхождения. Однако при некоторых условиях иммунные механизмы могут стать причиной тяжелых осложнений, приводящих к нарушениям развития или даже к смерти плода. Эта новая глава патологии беременности пока остается предметом исследований, и в настоящее время трудно судить об истинном значении иммунных механизмов в патогенезе различных осложнений периода гестации.

Среди иммунных механизмов потери беременности различают аутоиммунные и аллоиммунные процессы. **Аутоиммунные реакции** направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери образовались аутоантитела. Аутоиммунными реакциями являются системная красная волчанка, миастения, аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром (АФС).

Примерами **аллоиммунных воздействий** могут служить гемолитическая болезнь новорожденного в связи с Rh-или ABO-сенсibilизацией; неспособность материнского организма вследствие совместимости супругов



по системе HLA выработать антитела, защищающие плод от иммунной системы матери; повышенное содержание в крови и эндометрии женщины естественных киллерных клеток (NK-клеток CD56, CD16).

### Антифосфолипидный синдром

При изучении роли иммунопатологических процессов в патогенезе привычного невынашивания беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к некоторым собственным фосфолипидам) на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов. Являясь универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, фосфолипиды принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов, клеток нервной ткани. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при АФС.

**Общепризнанными критериями диагностики АФС являются:**

- выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) в венозной крови как минимум двукратно с интервалом 6-8 нед;
- наличие в молодом возрасте (до 45 лет) венозных или артериальных тромбозов, в частности инфарктов, инсультов, преходящих нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов сосудов сетчатки;
- тромбоцитопения, которая может проявляться клинически или быть бессимптомной;
- наличие у женщины в анамнезе потерь плода на разных сроках беременности, особенно в 10 нед и более, когда маловероятна гибель эмбриона (плода) вследствие генетических причин.

К дополнительным диагностическим критериям АФС можно отнести сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорею), хронические язвы голеней, эндокардит. Предположить развитие АФС можно при наличии аутоиммунных заболеваний и привычного невынашивания беременности, не связанного с эндокринными, генетическими причинами, аномалиями развития половых органов, органической или функциональной истмико-цервикальной недостаточностью; при раннем развитии поздних гестозов, особенно тяжелых форм, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода в течение предыдущих беременностей, тромбоцитопении неясной этиологии, ложноположительных реакциях Вассермана.

Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС встречается в 27-42% случаев, причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90-95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам. По данным американских авторов, в популяции АФС встречается в 5% случаев. В нашей стране подобные исследования не проводились.

АФС у женщин встречается в 2-5 раз чаще, чем у мужчин, причем если при первичном АФС соотношение числа больных женщин и мужчин составляет 4:1, то при вторичной форме заболевания этот показатель

достигает 7:1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани.

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) показали, что у больных с АФС чаще, чем в популяции, встречаются HLA: DR4, DR7, DRw53 – свидетельствующие о возможной генетической предрасположенности к этому заболеванию. В литературе описаны семейные случаи АФС, составляющие по данным некоторых авторов до 2%. Возможно, что существуют две формы заболевания: спорадическая и семейная.

В настоящее время считается общепризнанным, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител, различающихся по иммунохимической специфичности. Это в первую очередь связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различных по структуре и иммуногенности. Антитела, содержащиеся в сыворотке крови больных АФС, реагируют с различными фосфолипидными антигенами, локализованными на клеточных мембранах: фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноломином, фосфатидилсерином и фосфатидилинозитолом.

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующему на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипиновые антитела определяются с помощью иммунологических тестов на основе кардиолипина.

В последние годы установлено, что для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды воздействуют как «полные» аутоантигены. Среди подобных кофакторов наиболее изучен плазменный компонент  $\beta$ -2-гликопротеин-1 (аполипопротеин Н), присутствующий в сыворотке крови больных АФС. Идентификация у больного  $\beta$ -2-гликопротеина-1 свидетельствует об истинном аутоиммунном характере процесса. Среди прочих кофакторов ряд авторов указывают протромбин, протеины С и S, плацентарный антикоагулянтный протеин PAP-1.

Антитела к фосфолипидам могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. При повторном исследовании через 6-8 нед ВА в венозной крови не выявляется. По данным скрининг-исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА был повторно положительным по истечении 8 нед после первого позитивного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза.

Доказана роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода, вплоть до антенатальной гибели плода во II и III триместрах. С ранних сроков беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются



белоксинтезирующая и гормональная функции плаценты. При отсутствии адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, дистресс-синдром и нередко внутриутробная гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты.

В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

С учетом осложненного течения беременности, послеродового периода, повышения риска антенатальных и перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной представляется проблема обследования данного контингента больных вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений, проведения динамического контроля на протяжении всей беременности и послеродового периода.

При ведении беременных и родильниц, страдающих АФС, необходимы тщательный контроль над активностью аутоиммунного процесса, состоянием системы свертывания крови, профилактика, диагностика и лечение возникающих нарушений.

Применение кортикостероидов у женщин с привычным невынашиванием и АФС не приводит к повышению частоты живорождения и может сопровождаться увеличением материнской и неонатальной заболеваемости (уровень доказательности А).

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 624 от 03.11.2008 г., **схема комбинированной терапии АФС** после четко установленного диагноза (наличие положительного результата теста для одних и тех же антител IgM и IgG дважды с промежутком 4-6 нед на уровне средних или высоких титров) включает:

1. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 75 мг/сут. Прием препарата начинают, как только тест на беременность становится позитивным, и продолжают до родов. Применение малых доз АСК способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kuttell и соавт., эффект от применения АСК совместно с гепарином у больных АФС значительно выше, чем при монотерапии АСК (75 и 45% благоприятных исходов беременностей соответственно).

2. Нефракционированный гепарин 5000 ЕД подкожно каждые 12 ч или низкомолекулярный гепарин (НМГ) в

средней профилактической дозе 1 раз в сутки (эноксапарин 20 мг или надропарин кальций 0,3 мл, или дальтепарин натрий 2500 ЕД, или бемипарин 2500 МЕ). Введение гепарина начинают, как только с помощью УЗИ зарегистрирована сердечная деятельность эмбриона, и прекращают на сроке в 34 нед беременности. При применении нефракционированного гепарина проводят контроль уровня тромбоцитов еженедельно на протяжении первых трех недель, потом каждые 4-6 нед. Если при предыдущих беременностях имелись тромбозы, терапия может быть продолжена до родов и в послеродовом периоде.

Несмотря на выраженный положительный эффект гепаринотерапии, у ряда пациенток отмечается толерантность к нефракционированному гепарину, а в некоторых случаях — аллергическая реакция в виде покраснения, отека и зуда в местах инъекций. В связи с этим особую актуальность приобретает использование эфферентных методов терапии, в частности курсов плазмафереза.

### Тромбофилии

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилий, которые подобно АФС сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и приводят к ее потере на любом сроке. Генетически обусловленные аномалии свертывающей системы крови могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. К наиболее часто встречающимся формам наследственных тромбофилий относят: мутацию метилентетрагидрофолатредуктазы — МТНFR; полиморфизм 677 С->Т гена МТНFR; мутацию фактора Лейдена — FV; полиморфизм 1691 G->A; мутацию протромбина (F2); полиморфизм 20210 G->A; мутацию ингибитора активатора плазминогена — PAI-1; полиморфизм 675 5G->4 G.

На начальном, аваскулярном этапе имплантации, который является наиболее уязвимым к действию неблагоприятных факторов (инфекционные агенты, токсины, антитела и др.), важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (как наследственных, так и приобретенных) и вызванного ими гипофибринолиза происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно мало, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. В дальнейшем развивается микротромбообразование и нарушение микроциркуляции, что играет существенную роль в развитии патологии спиральных артерий и акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения.

По результатам анализа факторов риска неэффективности методов экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона выявлено, что основной причиной преембрионических потерь является хронический эндометрит, а эмбрионических — патология системы гемостаза.

При наличии врожденной тромбофилии, начиная с фертильного цикла и в течение всей беременности,



проводят лечение НМГ и антиагрегантами. В случае гипергомоцистеинемии необходимо назначение высоких доз фолиевой кислоты и витаминов группы В.

### Гематологические нарушения

К наиболее изученным заболеваниям плода, возникающим в результате изоиммунизации матери по отношению к плодным антигенам, относятся нарушения, вызываемые иммунизацией антигенами форменных элементов крови, в частности эритроцитов. Трансплацентарный перенос эритроцитов плода начинается уже со 2-го месяца беременности, достигая максимальных значений во время родов. При этом эритроциты плода представляют настоящую антигенную мозаику из-за наличия у человека более 30 известных систем изоантигенов крови. Материнский организм реагирует на любые антигены эритроцитов плода, которых нет у собственных эритроцитов. Вырабатываемые материнской иммунной системой специфические антитела в дальнейшем переходят в организм плода, вызывая разрушение эритроцитов и иные цитотоксические эффекты в отношении клеток, располагающих общими с эритроцитами плода антигенами. Клиническим выражением этих процессов является гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

Лейкоциты плода также проникают через плаценту и, являясь носителями антигенов, стимулируют синтез антилейкоцитарных антител организмом матери. Наличие этих антител после беременности давно отмечено, причем титр их выше, а продолжительность обнаружения в крови дольше после двух и более беременностей. Роль этих антител в развитии патологии пока не известна. Большинство авторов считают, что хотя они и переходят к плоду через плаценту, это не вызывает отрицательных последствий у плода, что подтверждает факт редко встречаемой изоиммунной нейтропении у новорожденных. Однако последние исследования показали, что частота врожденных пороков у матерей, имеющих HLA-антитела, выше, чем у матерей, у которых они отсутствуют. Высказана мысль, что эти антитела могут неблагоприятно влиять на плод при последующих беременностях.

Сходные наблюдения сделаны и в отношении тромбоцитов плода, проникающих через плаценту в кровоток матери. Они иммуногенны для организма матери и стимулируют синтез антитромбоцитарных антител. Однако эти антитела, несмотря на то что они проникают в кровоток плода, не поражают его тромбоциты. Изоиммунная тромбоцитопения плода является очень редким явлением, хотя описаны и случаи тяжелых кровотечений, даже с летальным исходом.

Возникновение иммунного конфликта между матерью и плодом может спровоцировать выкидыш, поскольку реакция антиген-антитело сопровождается выделением значительного количества гистамина и, возможно, других биологически активных веществ. Это сопровождается изменениями в сосудах, нарушением проницаемости плаценты, что выражается, в частности, колебаниями секреции эстрогенов и хорионического гонадотропина. Несмотря на то что у женщин с повторными выкидышами уровень гистамина часто невысок, многие авторы отметили положительный терапевтический эффект от

применения антигистаминных препаратов при невынашивании беременности. Причина иммунного аборта может иметь эмбриональную или материнскую природу. Развитие плодного яйца нарушается, если трофобласт не защищает его от иммунной агрессии матери.

Кроме того, было установлено, что частой причиной выкидыша являются хромосомные нарушения у зародыша, и иммунные механизмы при этом могут включаться вторично. Исследования показали, что при привычных выкидышах, не сопровождающихся нарушениями кариотипа зародыша, повышенного уровня антител к антигенам отца в крови матери не наблюдалось. Для успешной имплантации плодного яйца и прогрессирования беременности необходимы наличие генетически полноценного эмбриона, адекватное развитие эндометрия, готового к рецепции бластоцисты, и формирование в организме матери локальной иммуносупрессии.

### Иммуногенетические факторы

В настоящее время все больший интерес вызывает гипотеза, согласно которой иммуногенетические факторы могут играть значительную роль в возникновении невынашивания беременности на ранних сроках. Известно, что одним из важнейших аспектов проблемы взаимоотношений между матерью и плодом является факт существования в материнском организме HLA-генотипа, отличающегося в антигенном отношении от HLA-системы плода, т.е. генетически детерминированной антигенной несовместимости матери и плода.

На поверхности практически всех клеток организма представлены белки, которые носят название антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-антигены). Название HLA-антигены было дано в связи с тем, что эти молекулы наиболее полно представлены именно на поверхности лейкоцитов. Каждый человек обладает индивидуальным набором HLA-антигенов. Молекулы HLA позволяют организму распознавать собственные и чужие клетки (бактерии, вирусы, раковые клетки) и при необходимости запускать иммунный ответ, обеспечивающий выработку специфических антител и удаление чужеродного агента из организма.

Состав каждого антигена HLA кодируется соответствующим HLA-геном 6-й хромосомы. Гены, кодирующие HLA, расположены в семи областях (локусах) 6-й хромосомы. Выделяют два класса антигенов HLA. К I классу относятся антигены локусов A, B и C, а к II классу – антигены локусов DR, DP и DQ. Антигены I класса присутствуют на поверхности всех клеток, II – на поверхности клеток, участвующих в иммунных реакциях (В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток).

При наследовании антигенов тканевой совместимости ребенок получает по одному гену каждого локуса от обоих родителей, т.е. половина антигенов тканевой совместимости наследуется от матери и половина от отца. Таким образом, ребенок является наполовину чужеродным для организма матери. Такая «чужеродность» – это нормальное физиологическое явление, запускающее иммунные реакции, направленные на сохранение беременности. При наступлении беременности лимфоциты эндометрия



вырабатывают специальные блокирующие антитела против отцовских HLA-антигенов. Эти антитела блокируют HLA-антигены отца от эффекторных клеток иммунной системы матери. Они защищают плод от материнских NK-клеток, способствующих отторжению эмбриона.

Сходство супругов по антигенам тканевой совместимости приводит к «похожести» зародыша на организм матери, что становится причиной недостаточной антигенной стимуляции иммунной системы женщины, и необходимые для сохранения беременности реакции не запускаются. Зародыш не распознается организмом матери как плод, а воспринимается как измененная клетка собственного организма, против которой начинает работать система «уничтожения». Таким образом, идентичность HLA-антигенов у супругов вызывает снижение иммунного ответа, нарушение процессов имплантации и появление хронических спонтанных аборт. Несмотря на то что классические антигены не выражены на трофобласте, т.е. на границе раздела фетоплацентарной системы, материнская иммунная система все же сталкивается с клетками эмбриона (амниотический эпителий и амниотическая жидкость), на которых обнаруживаются HLA-антигены I и II классов. Доказательством этого является наличие HLA-антител у многократно рожавших женщин. «Неадекватное» материнское распознавание может быть связано с гистосовместимостью системы мать-плод, что наблюдается в случае, когда HLA-антигены отцовского происхождения не отличаются от материнских. Супружеские пары с идентичными HLA-антигенами имеют гистосовместимый эмбрион (HLA-гомозиготный плод), в результате чего резко повышается риск самопроизволь-

ного прерывания беременности. При совместимости супругов более чем по двум HLA-антигенам риск потери беременности составляет практически 100%. Полагают, что хронические самопроизвольные выкидыши у гистосовместимых родителей связаны с наличием рецессивных летальных генов, сцепленных с HLA-антигенами.

В связи с вышесказанным в алгоритм обследования женщин после исключения других возможных причин невынашивания беременности I триместра рекомендуется включить исследование системы HLA I и II классов (рисунок). Большое значение для диагностики иммунных форм невынашивания беременности имеет определение генотипа супругов по HLA-антигенам II класса.

Женщинам с совместимостью с супругом по системе HLA (3 и более антигена) рекомендованы: проведение иммуноцитотерапии лимфоцитами донора или супруга, иммуноглобулинотерапия, динамический контроль иммунного и интерферонового статуса, контроль аллогенной стимуляции и уровня блокирующих антител. Показаниями к проведению лимфоцитоиммунотерапии донорскими лимфоцитами являются недостаточность лютеиновой фазы, инфантилизм, пороки развития матки, хронический эндометрит, снижение уровня блокирующих антител; противопоказаниями – аутоиммунные нарушения.

При избыточном содержании в периферической крови и в эндометрии лимфоцитов с фенотипом CD56 во время беременности происходит их патологическая активация. Это приводит к избыточному синтезу ими провоспалительных цитокинов, которые нарушают процесс имплантации и



\* ЛИТ – лимфоцитарная иммуноцитотерапия.

Рисунок. Алгоритм обследования и лечения женщин с привычным невынашиванием беременности, имеющих совместимость с супругом по системе HLA (Марченко Л.А., 2007)



способствуют развитию некроза децидуальной ткани и повреждению желточного мешка. При патологической активации CD19+CD5+ В-лимфоцитов в избыточном количестве начинается продукция аутоантител к гормонам, имеющим большое значение для нормального развития беременности: эстрадиолу, прогестерону, хорионическому гонадотропину. Следствием этого является недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани. Это выражается в децидуальном воспалении и некрозе, в нарушении образования фибриноида и избыточном отложении фибрина. Отмечаются медленное повышение уровня хорионического гонадотропина человека, повреждение желточного мешка, субхориальные гематомы. Другими продуктами CD19+CD5+ являются антитела к нейротрансмиттерам (серотонину, энкефалинам, эндорфинам), играющим важную роль в процессе подготовки эндометрия к имплантации. В результате воздействия этих антител затрудняется стимуляция яйцников, отмечается истончение эндометрия и ослабление в нем процессов ангиогенеза.

Лечение пациенток с сенсибилизацией к хроническому гонадотропину заключается в коррекции тромбофилии НМГ под контролем гемостазиограммы. Лечение должно начинаться в I триместре беременности, поскольку пик выработки хронического гонадотропина и, как следствие – антител, приходится на первые недели беременности.

Таким образом, только адекватное обследование и выявление иммунных причин невынашивания беременности в I триместре в каждом конкретном случае позволит разработать оптимальные методы профилактики и рациональной подготовки супружеских пар, имеющих репродуктивные потери в анамнезе, к последующей беременности и добиться успешного ее завершения.

#### Литература

1. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / Под ред. Макацария А.Д. – М.: Руссо, 2000. – 344 с.
2. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / Агаджанова А.А., Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М. и др. // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 34-37.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергия. – М.: МИА, 2003. – С. 13-277.
4. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
5. Клінічний протокол закушерської допомоги «Невиношування вагітності», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 624 від 03.11.2008 р.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты). – М.: Руссо, 2001. – 704 с.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 13-17.
8. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада – X, 2002. – 80 с.
9. Марченко Л.А., Сметник В.П., Атаева Г.Б. и др. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. – М., 2000. – 248 с.
10. Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 61-65.
11. Решетняк Т.Д., Алекберова С.А. Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии // Врач. – 2000. – № 3. – С. 6-8.
12. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина – Здоровье, 2003. – С. 16-182.
13. Сенчук А. Я., Венцковский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К.: Макком, 2002. – 359 с.
14. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / Макацария А.Д., Мищенко А.П., Бицадзе В.О. и др. – М.: Триада – X, 2002. – 495 с.
15. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммулитет и генитальный герпес. – Н. Новгород, 1999.
16. Шиффман Ф.Д. Патологическая физиология крови / Пер. с англ. – СПб.: Невский диалект. Biom. Publisher, 2000. – 446 с.



## Перечень вопросов

для самоподготовки и самооценки знаний врачей-курсантов к клинической лекции  
«Основные вопросы иммунологии репродукции»

1. Какие механизмы иммунной толерантности обеспечивают вынашивание беременности?
2. Каковы основные причины аутоиммунной агрессии при синдроме потери плода?
3. Возможно ли в вашем лечебном учреждении определять показатели иммунитета при нарушениях репродуктивной системы: бесплодии, привычном невынашивании беременности?
4. Какие иммунокорректоры, иммуномодуляторы, адаптогены вы применяете в своей практике и при каких заболеваниях?
5. Как влияют инфекции репродуктивного тракта на иммунитет?
6. Какие учебники по иммунологии являются вашими настольными книгами?