

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

М.А. Беляева¹, С.А. Бобров¹, С.В. Латин²

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Литературный обзор посвящён проблеме репродуктивных потерь, связанных с нарушениями иммунных механизмов, обеспечивающих прогрессирование беременности. Повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов 1-го типа лежит в основе иммунной этиологии репродуктивных потерь. Снижение активности Т-регуляторных лимфоцитов приводит к развитию привычного невынашивания беременности. Представлены важнейшие механизмы цитокиновой регуляции прогрессирования беременности. Рассмотрены основные аутоиммунные состояния, ведущие к гибели плода: антифосфолипидный синдром, повышение активности натуральных киллеров, совместимость супругов по системе HLA, наличие антинуклеарных, антигистоновых, антиспермальных антител и антител к хорионическому гонадотропину человека. Представлены современные патогенетически обоснованные методы медикаментозной коррекции иммунологических механизмов привычного невынашивания беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности иммунологической этиологии, антифосфолипидный синдром.

Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из ведущих мест занимает невынашивание беременности. Несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы, частота данной патологии составляет 20% и не имеет тенденции к снижению [1]. Согласно определению ВОЗ, привычным невынашиванием беременности (ПНБ) принято считать наличие в анамнезе у женщины трёх и более самопроизвольных аборт подряд в сроке до 22 недель. При ПНБ частота аномального кариотипа эмбриона намного ниже, чем при спорадическом невынашивании. Установлено, что после двух самопроизвольных абортов частота прерывания последующей беременности составляет 20–25%, а после трех – 30–45% [2].

Невынашивание беременности может иметь характер спорадического прерывания беременности, что рассматривают как проявление естественного отбора с высокой частотой (до 60%) аномального кариотипа эмбриона. В отличие от спорадического, привычная потеря беременности (бездетный брак) сопровождается 3-5% супружеских пар и имеет важное социальное и демографическое значение.

Потери беременностей можно классифицировать в зависимости от времени наступления прерывания беременности: пре-имплантация,

пери-имплантация и пост-имплантация. Клинически, привычные преимплантационные потери проявляются бесплодием неясной этиологии, периимплантационные потери – «биохимической» беременностью, и постимплантационные потери – ПНБ [3].

Основные причины ПНБ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные причины привычного невынашивания беременности (Сидельникова В. М.) [1]

Основные причины привычного невынашивания беременности	Частота %
Генные и хромосомные нарушения	5
Пороки развития матки	7
Истмико-цервикальная недостаточность	5
Аномалия кровоснабжения матки	8
Эндокринные факторы	15
Инфекционные факторы	10
Иммунологические факторы	50

Достоверной причиной ПНБ являются хромосомные нарушения. Повторные выкидыши, как правило, происходят на одной и той же стадии беременности. Хромосомные наруше-

ния могут приводить к нарушению беременности уже с момента гестации, хотя чаще всего выкидыши происходят на сроках до 11 недель беременности. Прерывание беременности вследствие анатомических аномалий могут происходить как в первом, так и во втором триместрах беременности. Выкидыши, обусловленные избытком или недостатком тех или иных гормонов, чаще всего происходят до 10 недель беременности, в то время как аутоиммунные процессы нарушают течение беременности, как правило, после 10 недель [4]. Другие факторы могут приводить к прерыванию беременности в любом триместре. В 50% случаев ПНБ этиология остаётся неизвестной, однако многие авторы указывают на значимую роль неадекватного ответа иммунной системы организма женщины на беременность [4]. Причиной репродуктивных потерь в этом случае считают нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение, имплантацию, плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности [5].

Иммунологические механизмы формирования привычного невынашивания беременности

Выделяют аутоиммунные и аллоиммунные причины ПНБ. При аутоиммунных механизмах ПНБ иммунный ответ матери направлен против собственных тканей. При аллоиммунных реакциях иммунный ответ направлен против тканей плода. К наиболее часто встречающимся аутоиммунным нарушениям относят наличие в сыворотке крови антифосфолипидных, анти-тиреоидных, антинуклеарных антител, антител к хорионическому гонадотропину человека, двуспиральной ДНК. К аллоиммунным нарушениям относят наличие у супругов повышенного (более трёх) числа общих антигенов главного комплекса гистосовместимости, низкую концентрацию блокирующих факторов и повышенное содержание клеток натуральных киллеров (НК). Кроме того, при аллоиммунных нарушениях в эндометрии и сыворотке крови матери, выявляются эмбриотоксические антитела [6, 7].

Учитывая распространённость и актуальность данной проблемы, международными экспертами введено новое понятие – Привычное Невынашивание Беременности Иммунологической Этиологии (Recurrent Spontaneous Abortion of Immunological Origin-RSAI). Предполагают, что одной из причин RSAI являются нарушения баланса провоспалительных цитоки-

нов [8]. После открытия в 1980 году различных популяций Т-клеток, толерантность материнского организма к аллогенности плода объясняли соотношением Т-хелперов первого и второго типов (Тх-1 и Тх-2). Как известно, Тх-1 тип ответа характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов: интерферона – гамма (ИФН- γ), интерферона – альфа (ИФН- α), фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и преимущественно клеточными реакциями иммунитета. Тх-2 тип ответа характеризуется продукцией противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-10, трансформирующего фактора роста – бета (ТРФ- β) и индукцией гуморального иммунного ответа. Предполагают, что при нормальном течении беременности преобладает Тх-2 тип иммунного ответа, тогда как переход от преимущественно гуморального (Тх-2) к преимущественно клеточному иммунному ответу (Тх-1) ведет к преждевременному прерыванию беременности. Определено, что у женщин с RSAI лимфоциты периферической крови продуцируют значительно более высокие соотношения Тх-1 и Тх-2, ИФН- γ / ИЛ-4, ФНО- α / ИЛ-4 и ФНО- α / ИЛ-10 в CD4 Т-хелперах 1-го типа по сравнению с контрольной группой. Значительное повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов 1-го типа в этих активированных клетках может лежать в основе иммунной этиологии репродуктивных потерь [9].

В последние годы особая роль в обеспечении выживания плода в материнском организме отдаётся Т-регуляторным лимфоцитам (Т-рег), которые вносят особый вклад в поддержание иммунологической толерантности к плодово-плацентарному комплексу на протяжении беременности. Т-рег подавляют активность Т-хелперов как 1, так и 2 типа против аллоантигенов плода. Число циркулирующих в крови Т-рег увеличивается в ранние сроки беременности, достигает максимума во втором триместре и снижается после родов до исходного уровня, характерного для небеременных женщин. В случае самопроизвольного аборта содержание Т-рег в децидуальной оболочке и периферической крови снижается до уровня, наблюдаемого у небеременных женщин. Т-рег относят к одному из 4 основных классов Т-хелперов, который, вместе с Т-хелперами 1, 2, 17 типа, отличается от других классов своей ролью в обеспечении иммунологической толерантности организма [10,11,12]. Известно, что Т-рег осуществляют иммунорегуляцию за счет продукции важнейших иммунорегуляторных цито-

кинов, таких как ТРФ- β и ИЛ-10 [13]. Установлено, что ТРФ- β может трансформировать Т-х в Т-рег *in vitro*. Снижение экспрессии ТРФ- β на поверхности Т-рег приводит к активации иммунной системы материнского организма против плодово-плацентарного комплекса и нарушает процессы имплантации, плацентации, инвазии трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности [14].

Обе популяции Т-рег (естественные и индуцированные Т-рег) экспрессируют на своей поверхности транскрипционный фактор forkhead box transcription factor (Foxp3). Foxp3 контролирует развитие и дифференцировку Т-рег. Индукция Foxp3 гена в нормальных наивных Т-клетках преобразует их в Т-рег-подобные клетки, осуществляющие свои супрессивные функции как *in vivo*, так и *in vitro*. Снижение уровня Foxp3 в эндометрии приводит к снижению дифференцировки Т-рег, что нарушает имплантацию плодного яйца [15].

В течение беременности большинство материнских лимфоцитов, находящихся в полости матки, являются натуральными киллерами (НК-клетками). Материнские НК-клетки взаимодействуют с клетками трофобласта плода, которые экспрессируют антигены тканевой совместимости HLA-G и HLA-C аллели от обоих родителей. Иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (КИР-рецепторы) являются молекулами, находящимися на поверхности НК-клеток и регулируют их функцию. КИР-рецепторы, взаимодействуют с HLA-C лигандами клеток трофобласта, что блокирует клеточную цитотоксичность против клеток трофобласта. Специфические комбинации материнского КИР генотипа и фенотипов отцовских HLA-C генотипов широко распространены у женщин с ПНБ. Многие исследования свидетельствуют о том, что у женщин с имплантационными потерями НК-клетки экспрессируют более низкие уровни КИР-рецепторов, чем в контрольной группе. Обратная регуляция этих ингибиторных рецепторов может определять их неспособность распознавать соответствующие HLA-лиганды и, как результат, повышать цитотоксичность НК-клеток против клеток трофобласта [16].

Общепризнанным аутоиммунным состоянием, ведущим к гибели эмбриона/плода, в настоящее время является антифосфолипидный синдром (АФС). По данным различных авторов, частота АФС в популяции достигает 5%, а среди пациенток с ПНБ составляет 27–42%. Без патогенетической терапии гибель плода происходит

у 85–90% женщин, имеющих антифосфолипидные антитела (АФА) [3]. Установлено, что молекулы фосфолипидов являются нормальными компонентами клеточных мембран. АФА обнаруживаются при многих патологических состояниях и способны повреждать клетки эндотелия и мембрану тромбоцитов, ингибировать синтез простагландинов и нарушать активацию протеина С. Результатом их синтеза является повышение адгезии тромбоцитов и относительное увеличение уровня тромбоксана, что в целом повышает частоту тромбозов в сосудах маточно-плацентарного комплекса и приводит к потере беременности или к внутриутробной задержке развития плода [3].

В то время как роль АФА в патофизиологии ПНБ хорошо доказана, значимость АФА при бесплодии является спорной, особенно у женщин после искусственного оплодотворения и переноса эмбриона. Главный эффект АФА, способствующий снижению имплантации – влияние на эмбрион в стадии преимплантации. Преимплантационные эмбрионы под влиянием АФА не имплантируются, даже если они были перенесены в матку, не подвергнувшись влиянию АФА. Женщины с повышенными АФА после ЭКО и переноса эмбриона имеют большую частоту морфологически аномальных преимплантационных эмбрионов, чем женщины с нормальным уровнем АФА. Таким образом, АФА имеют 3 точки патологического воздействия: эндотелиальные клетки, клетки трофобласта и преимплантационные эмбрионы. Прямой токсический эффект на преимплантационный эмбрион приводит к имплантационным потерям после ЭКО и переноса эмбриона.

К другим иммунологическим причинам ПНБ относятся: совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции; наличие антинуклеарных и антигистоновых антител, наличие антиспермальных антител, наличие антител к хориотоническому гонадотропину (ХГЧ) [17].

Медикаментозная коррекция иммунологических механизмов привычного невынашивания беременности

Лечение ПНБ имеет патогенетические подходы. Терапия АФА включает назначение низких доз аспирина и введение гепарина в течение всей беременности, который не проходит через плаценту из-за большой молекулярной массы. Предпочтение должно отдаваться низкомолекуляр-

ным гепаринам. Другими подходами к лечению АФС являются плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов. Плазмаферез в настоящий момент не рассматривается как эффективный метод лечения ПНБ, поскольку целый ряд исследований показал отсутствие эффекта в тех случаях, когда он применялся изолированно. Использование внутривенных иммуноглобулинов доказало свою эффективность в отношении аутоиммунных заболеваний [3].

Недавно было показано, что внутривенное введение иммуноглобулина человека (Intravenous immunoglobulin, IV Ig) повышает уровень рождаемости у женщин с неудачными попытками ЭКО. Кроме того выявлено, что помимо повышения АФА, повышение циркулирующих НК-клеток, а также повышение НК-цитотоксичности являются предикторами удачной беременности после лечения IVIg. Подавление активности НК-клеток при помощи IVIg ранее была продемонстрирована как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизмы, с помощью которых IVIg повышает уровень живорождения, включают: снижение киллерной активности НК-клеток, повышение активности Т-супрессоров, подавление продукции аутоантител В-клетками, воздействие на Fc рецепторы, включая связывание комплемента Fc компонентом IgG [18].

В состав комплексного лечения ПНБ некоторые авторы рекомендуют включать интралипид – препарат растительного и животного происхождения, содержащий полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды. Результаты ряда исследований установили, что интралипид может модулировать иммунную функцию, включая супрессию НК-цитотоксичности и выработку провоспалительных цитокинов. Интралипид показал эквивалентную IVIg эффективность в подавлении НК-цитотоксичности как *in vivo*, так и *in vitro*. Частота наступления беременности на цикл лечения интралипидом у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и повышением НК клеточной активности составила 52%. Из тех, кто забеременел, частота самопроизвольных абортс составила 9%, живорождения/прогрессирующей беременности – 91%.

При сравнении исходов беременностей у женщин с анамнезом репродуктивных потерь и повышенной НК цитотоксичностью, получавших лечение интралипидом, с исходами у женщин, получавших IV Ig, значимых различий выявлено не было. Общая частота живорожде-

ния/прогрессирования беременности на цикл лечения составляла 61% для женщин, получавших интралипид и 56% для беременных, получавших IVIg [19].

Согласно данным последних лет, важную роль в предупреждении самопроизвольных абортс и поддержании беременности на ранних сроках играет прогестерон и его воздействие на рецепторы прогестерона в эндометрии. На ранних сроках гестации прогестерон, продуцируемый желтым телом, играет роль в подготовке эндометрия к имплантации, а позднее в поддержании роста и развития эмбриона. В связи с этим, препараты прогестерона широко используются в терапии невынашивания беременности. На сегодняшний день активно изучается роль прогестерона в терапии невынашивания беременности во втором и третьем триместрах беременности. Прогестерон оказывает влияние не только на миометрий и амниотическую мембрану, но и на состояние шейки матки, контролируя её созревание. Существует мнение, что применение препаратов прогестерона и его аналогов является одним из перспективных методов сохранения беременности у женщин, имеющих как гормональные, так и иммунологические проблемы невынашивания [20]. Результаты международного исследования по предотвращению невынашивания беременности (PROMIS- Prevention of Miscarriage Study, 2005) доказали, что применение перорального дидрогестерона на ранних сроках беременности улучшает исходы беременности у женщин с ПНБ [21]. Эти данные подтверждаются результатами других исследований, доказавших более высокую эффективность препаратов дидрогестерона, по сравнению с препаратами микронизированного прогестерона, у женщин с доказанной клинически и с помощью УЗИ ретрохориальной гематомой [22].

Заключение

Таким образом, в заключении следует отметить, что проблема репродуктивных потерь остаётся до конца нерешенной, несмотря на внедрение современных методов её диагностики и лечения. Развитие молекулярной иммунологии и трансплантационной биологии в области акушерства и гинекологии способствует формированию новых взглядов на эту проблему. В арсенале средств иммунотерапии ПНБ в будущем могут быть факторы роста цитокинов, антицитокиновые антитела, растворимые рецепторы цитокинов и антилимфоцитарные антитела. Во многом

реализация такого лечения зависит от выявления и изучения инициализирующих антигенов, запускающих каскад иммунных реакций, приводящих к прерыванию беременности.

Литература

1. *Сидельникова, В. М.* Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 24–27.
2. Акушерство и гинекология: привычное невынашивание беременности. Клинические рекомендации. /Под редакцией В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 540с.
3. *Carolyn, B.C.* Does the immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births/ B. C. Carolyn, B. Coulam, B. Acacio// American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 37. – P. 296–303.
4. *Vojnosanit, P.* Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. / D.R. Janosević, V. Lilić, A.T. Pavlović [et al.]// American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol.68. – P. 41–45.
5. *Sasaki, Y.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion. / M. Sakai, S. Miyazaki, S. Higuma [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2004. – Vol. 10. – P. 347–353.
6. *Leber, A.* Regulatory T-cells and their role in pregnancy. /A. Leber, A. Teles, C. Zenclussen.// American journal of reproductive immunology. – 2010. – Vol. 63. – P. 445–459.
7. *Annacker, O.* On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defra noux // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 5–17.
8. *Kenneth, D.* Immune Etiology of Recurrent Pregnancy Loss and Its Diagnosis. //American Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 66. – P. 319–325.
9. *Winger, E.E.* Elevated preconception CD56+16+ and/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVG / J.L. Reed, [et al.]// Am. J. Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 394–403.
10. *Annacker, O.* On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defra noux // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 5–17.
11. *Fontenot, J.D.* Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. / J.D. Fontenot [et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 7. – P. 901–906.
12. *Fontenot, J.D.* Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells / J.D. Fontenot, M.A. Gavin, A.Y. Rudensky // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. – P.330-336.
13. *Бацкалевич, Н.А.* Оценка иммунитета в обосновании иммунотропной терапии энтеровирусных менингитов / Н.А. Бацкалевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – №3. – С. 20-24.
14. *Hirahara, K.* The majority of human peripheral blood CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells bear functional skinhoming receptors/ K. Hirahara [et al.] // Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 488–4494.
15. *Sasaki, Y.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion / Y. Sasaki [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 10. – P. 347–353.
16. *Wang, S.* Recurrent miscarriage is associated with a decline of decidual natural killer cells expressing killer cell immunoglobulin-like receptors specific for human leukocyte antigen C /S. Wang [et al.] // J. Obstet Gynaecol Res. – 2014. – Vol. 40. – P. 1288–1295.
17. *Caulam, C.B.* Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer/ C.B. Caulam, R.G. Roussev // J. Assist. Reprod. Genet. – 2003. – Vol. 20. – P. 58-62
18. *Clarc, D.A.* Is intravenous immunoglobulins efficacious in early pregnancy failure. A critical review and meta-analysis of patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer / D.A. Clarc, C.B. Coulam, R.B. Strickler // J. Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23. – P. 1-13.
19. *Shreeve, N.* Intralipid therapy for recurrent implantation failure: new hope or false dawn? /N. Shreeve, K. Sadek // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 93. – P. 38-40.
20. *Межевитинова, Е.А.* Прогестагены в контрацепции / Е.А.Межевитинова// Гинекология. – 2001. – №2. – С.20-23.
21. *Walch, K.* Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial / K. Walch [et al.] // Fetal Neonatal Med. – 2005. – Vol. 18. – P. 265-269.
22. *Пелинеску-Ончул, Д.* Применение дидпрогестерона в лечении субхорионической гематомы //Гинекология.– 2008. – №2. – Том 10. – С. 63–67.

М.А. Беляева

Тел.: 8-952-352-22-55

E-mail: sharbon1988@mail.ru

М.А. Беляева, С.А. Бобров, С.В. Лапин Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С.118–123.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INTERACTIONS IN THE RECURRENT MISCARRIAGE AND THEIR CORRECTION METHODS

M. A. Belyaeva¹, S.A. Bobrov¹, S.V. Lapin²

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

The review is devoted to the problem of reproductive losses associated with impairment of the immune mechanisms which ensure the normal pregnancy progression. Increased expression of cytokines by T-helper type 1 cells underlies the immune etiology of reproductive losses. Decrease in regulatory T-cells activity leads to the development of recurrent spontaneous abortion. The most important mechanisms of pregnancy progression cytokine regulation are presented. The main autoimmune conditions leading to fetal death are: antiphospholipid syndrome, increased activity of natural killer cells, compatibility in the HLA system, the presence of antinuclear, antigistone, sperm antibodies and Human chorionic gonadotropin antibodies. The modern methods of pathogenetic therapy of recurrent spontaneous abortion are reviewed.

Key words: Recurrent Spontaneous Abortion of Immunological Origin, antiphospholipid syndrome.

Authors

M. A. Belyaeva

Tel.: 8-952-352-22-55

E-mail: sharbon1988@mail.ru

M. A. Belyaeva, S.A. Bobrov, S.V. Lapin Clinical and immunological interactions in the recurrent miscarriage and their correction methods // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P.118–123.