

## Предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках беременности

Х.Ф.Багирова, Г.Х.Гасымова, И.А.Тагиева, С.А.Алиева

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии II  
Баку, Азербайджан

Под наблюдением находилось 28 супружеских пар с ранними потерями беременности в анамнезе. Приведенные данные автором свидетельствуют о целесообразности проведения лимфоцитоиммунотерапии при подготовке к беременности женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках.

**Ключевые слова:** невынашивание, лимфоцитоиммунотерапия, HLA-антиген.

### ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности — одна из основных проблем современной репродуктологии. Ее частота, по данным разных авторов, составляет 15-27% [2, 4, 6].

Негативное воздействие совпадений по системе HLA-антигенов может выражаться как в нарушениях процессов гаметогенеза и тем самым сказываться на «качестве» половых клеток, так и в снижении жизнеспособности самих эмбрионов [2, 3]. Антигены системы HLA являются важными иммунологическими маркерами, используемыми в генетике, акушерстве, гематологии и других областях.

По данным литературы, несовместимость супругов по HLA-антигенам и отличие зародыша от материнского организма являются одним из основных моментов, необходимых для развития, сохранения и вынашивания беременности [2].

При нормальном развитии беременности «блокирующие» антитела к отцовским антигенам появляются еще на самых ранних сроках беременности, причем самыми ранними из них являются антитела к антигенам II класса гистосовместимости [2, 4, 5].

У женщин с привычным невынашиванием беременности, у которых совпадают с мужем HLA, происходит некроз в области децидуальной оболочки и трофобласта.

Одним из методов лечения беременных с привычными ранними потерями плода при аллоиммунных нарушениях является активная иммунизация аллогенными лимфоцитами.

Лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) активирует лимфоциты матери для распознавания антигенов эмбриона и стимуляции выработки «блокирующих» факторов. ЛИТ также повышает способность к выработке регуляторных цитокинов и факторов роста для стимулирования физиологических функций и пролиферации клеток трофобласта и плаценты [1, 3, 5, 6].

Целью исследования явилось определение эффективности ЛИТ в качестве предгравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием аллоиммунного генеза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 28 супружеских пар с ранними потерями беременности в анамнезе, которым проведено HLA-типирование. Все обследуемые были подразделены на две группы с учетом уровня NK-клеток с маркером CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>16<sup>+</sup> в зависимости от дозы вводимых клеток. 1 группу составили 16 супружеских пар с использованием ЛИТ в количестве 100 млн клеток (57%), 2 группу — 12 пар (43%), которым вводилось 150 млн клеток.

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 20-21 день после ЛИТ. Для этого в периферической крови определялся состав лимфоцитов, а также проводился контроль выработки антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ) и показатели аллогенной стимуляции лимфоцитов *in vitro*.

Для диагностики иммунных форм невынашивания беременности у супругов определяли генотип по HLA антигенам II класса. Для про-

ведения анализа производился забор венозной крови и из полученного образца выделялись лейкоциты. HLA-типирование определяли методом полимеразной цепной реакции [2, 3, 5].

Перед проведением ЛИТ у практически здорового донора определяли RW, HIV, HBsAg, HCV, а также биохимический анализ крови (билирубин, ферменты ALT, AST). Заключительным этапом подготовки к беременности явилось проведение ЛИТ лимфоцитами донора с использованием 100 и 150 млн клеток.

С целью подготовки к беременности ЛИТ проводилась за 2 месяца до планируемой беременности с частотой 1 раз в месяц на 5-9 день цикла однократно. Аллогенную взвесь вводили подкожно на переднюю поверхность предплечья в 8-10 точек, после чего производилась визуальная оценка местной реакции организма на месте введения клеточной взвеси. Для оценки эффективности ЛИТ в периферической крови определяли содержание NK-клеток с маркером CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>16<sup>+</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многих авторов, в ранние сроки беременности повышение клеток CD56<sup>+</sup> является показателем возможного угрожающего выкидыша. Уровень CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>16<sup>+</sup> у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе увеличен. У небеременных женщин повышенное содержание NK-клеток является прогностическим критерием спонтанного выкидыша.

В 1 группе происходило достоверное повышение АОАТ и содержания иммуноглобулина М, в то время как во 2 группе, где вводимое количество клеток составило 150 млн, было отмечено значительное снижение содержания CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>16<sup>+</sup> и увеличение содержания иммуноглобулина М, а также «блокирующих» факторов и АОАТ. В 1 группе эффект был отмечен у 11 пациенток из 18, что составило 61%, в то время как во 2 группе эффективность была отмечена у 11 пациенток из 12 (92%).

Было отмечено повышение уровня блокирующих факторов (БФ) и АОАТ на применяемые дозы лимфоцитов.

В рассматриваемом контексте наши данные согласуются с данными С.В.Ширшева (1999), В.В.Гниповой (2003), Л.Д.Серовой, Т.В.Манишкиной и др. (1998). По результатам, полученным в процессе предгравидарной подготовки, можно констатировать, что в результате иммунизации матери аллогенными лимфоцитами происходит реактивация местного иммунного ответа и, как следствие этого, происходит синтез регуляторных цитокинов, фак-

торов роста, которые обеспечивают нормальное развитие плаценты и эмбриона.

## ВЫВОД

Аллоиммунизация является не только эффективным методом терапии привычного невынашивания, но и целесообразным, патогенетически обоснованным звеном предгравидарной подготовки женщин с совместимостью по HLA-системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзенис И.Г. Современные пути диагностики и профилактики наследственной недостаточности 21-гидроксилазы: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. — М., 1996.
2. Салбиева Н.Г. Особенности кариотипа и феномена HLA супружеских пар с привычным невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — М., 2002.
3. Серова Л.Д., Манишкина Т.В. и др. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности неясного генеза: Метод. рекомендации. — М., 1998.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М., 2002.
5. Гнипова В.В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности 1 триместра на основании исследования эндометрия: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — М., 2003.
6. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.

**Х.Ф.Багірова, Г.Х.Гасимова, І.А.Тагієва, С.А.Алієва. Прегравідарна підготовка жінок зі звичним невиношуванням на ранніх строках вагітності. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** невиношування, лімфоцитотерапія, HLA-антиген.

*Під наглядом перебувало 28 подружніх пар з ранніми втратами вагітності в анамнезі. Наведені автором дані свідчать про доцільність проведення лімфоцитотерапії при підготовці до вагітності жінок зі звичним невиношуванням на ранніх строках.*

**H.F.Bagirova, G.H.Gasimova, I.A.Tagiyeva, S.A.Aliyeva. Pregravidal preparation of women with early noncarrying of pregnancy. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** noncarrying of pregnancy, lymphocytoimmunotherapy, HLA-antigen.

*The 28 couples with early pregnancy loss in history were under observation. The submitted data testify advisability of lymphocytoimmunotherapy in pre-conceptional preparation of women with early recurrent pregnancy loss.*

*Надійшла до редакції 10.06.2012 р.*