ИММУННАЯ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИЧИНЫ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Д. Айрапетов, кандидат медицинских наук,
И. Ордиянц, доктор медицинских наук, профессор
Российский университет дружбы народов, Москва
E-mail: airapetov@yandex.ru

Полное несовпадение HLA-генотипов благоприятно для развития беременности. У супружеских пар, имеющих общие аллели системы HLA класса II, возникает риск невынашивания беременности, вероятно, связанный с отсутствием блокирующих антител, образующихся в начале беременности, к отцовским антигенам HLA.

Ключевые слова: невынашивание, выкидыш, гены HLA.

Привычная потеря беременности – частая проблема супружеских пар: практически у каждой 5-й женщины беременность прерывается самопроизвольным выкидышем [1, 3, 5, 11, 13].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, привычным выкидышем считают наличие в анамнезе у женщины подряд 2 и более самопроизвольных прерываний беременности в сроки до 22 нед [1, 2, 8].

В последние 25–30 лет отмечается тенденция к увеличению частоты спонтанного прерывания беременности. Выяснилось, что к основным причинам гибели эмбриона, кроме анатомических, эндокринных и инфекционных, относятся также генетические и иммунные аномалии [3, 10–12]. Большинство иммунных механизмов, регулирующих беременность, неизвестны, что связано не только с их сложностью, но и с пренебрежением иммунологическими механизмами в клинике.

По мнению одних авторов, невынашивание может быть вызвано нарушением продукции материнским организмом антител к отцовским антигенам (эти антитела защищают плод от атаки материнской иммунной системы) [2, 12, 13]. Другие ученые считают, что высокая степень совместимости родителей по HLA-системе не может быть причиной недостаточного иммунного ответа и невынашивания беременности. Остается дискутабельным и вопрос о роли материнских блокирующих антител в развитии толерантности к плодовым тканям. Вместе с тем есть мнение, что типирование антигенов HLA вообще не показано пациенткам с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) [2, 4, 7, 9, 13].

В первые недели беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена прежде всего $CD56^+$ NK-клетками (80%), Т-лимфоцитами – $CD3^+$ (10%) и $CD14^+$-макрофагами (10%). Эти клетки накапливаются в месте имплантации [8, 14] и играют большую роль в моделировании иммунного ответа матери по отношению к плаценте (цитотоксический хелперный ответ 1-го типа или супрессивный и стимулирующий рост хелперного ответа 2-го типа). Во время беременности и в раннем послеродовом периоде субпопуляции Т-клеток периферической крови изменяются. В течение всего срока беременности абсолютное количество Т-клеток (CD3) и их основных разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается, а в послеродовом периоде – возрастает. Эти изменения отражают общую иммуносупрессию в организме матери во время беременности [6, 15, 16, 18, 19].

Классические NK-клетки эндометрия имеют фенотип $CD56^+/16^-$. Считается, что они регулируют инвазию трофобласта. Повышенная активность NK-клеток в периферической крови может быть отражением роста их активности в эндометрии. Увеличение абсолютного количества $CD56^+$-клеток зафиксировано в эндометрии женщин с ранним ПНБ [6, 15, 17, 19].

Таким образом, повышение числа активированных лимфоцитов в децидуальной оболочке у женщин с ПНБ и нормальным кариотипом плода позволяет предположить вовлеченность в патогенез ПНБ реакций клеточного иммунитета. Исследование NK-клеток периферической крови имеет прогностическое значение при ПНБ. Возможность повлиять на количество и функцию этих клеток представляется многообещающей терапевтической мерой [5, 9, 10, 12, 16].

Нашей целью было расширить представления о патогенезе ПНБ на основании изучения генов главного комплекса гистосовместимости HLA супругов и показателей иммунного статуса у женщин с ПНБ.

Обследованы 217 небеременных женщин репродуктивного возраста из супружеских пар с ПНБ ранних сроков. Критерием включения в исследование являлось наличие в анамнезе 3 и более случаев невынашивания беременности в I триместре. Родов у пациенток не было.

В соответствии с поставленными задачами у всех 217 супружеских пар с ранними потерями беременности в анамнезе определяли антигены HLA II класса.

Обследование выявило преобладание супружеских пар с совместимостью по аллелям системы HLA II класса – 164 (75,6%). У 53 (24,4%) супружеских пар случаев совместимости не установлено.

Самопроизвольный выкидыш произошел у 75 (45,7%) пациенток с совместимостью антигенов HLA и у 26 (49,1%) женщин из пар без совместимости, неразвивающаяся беременность обнаружена соответственно у 89 (54,3%) и 27 (50,9%) обследованных. Статистический анализ показал отсутствие разницы между группами в типе прерывания беременности ($p>0,05$).

Проведенное обследование продемонстрировало, что основная часть репродуктивных потерь происходит в I триместре беременности. У 100% женщин 1-я беременность закончилась прерыванием в сроки от 5 до 13 нед, т.е. все они страдали ПНБ ($p<0,001$), причем в 50% случаев – по типу неразвивающейся беременности вне зависимости от наличия или отсутствия гомологии HLA-антигенов у супругов.

У женщин с совместимостью по HLA-антигенам и без таковой были сходны такие показатели, как тип репродуктивных потерь, средний возраст, семейное положение, профессиональная принадлежность, менструальная функция, экстрагенитальная патология, но различна частота хронических воспалительных гинекологических заболеваний.

Возраст пациенток колебался от 19 до 37 лет (в среднем 29,0±0,3 года). По социальному статусу обследованные чаще были служащими (45,6%) и домохозяйками (29%). Экстраге-

нитальные заболевания выявлены у 46,1% женщин, преимущественно – хронические: гастрит (16,1%), цистит (13,4%) или тонзиллит (6,9%), а также ожирение (3,7%), вегетососудистая дистония (3,2%), заболевания щитовидной железы (2,8%). Анализ менструальной функции пациенток показал, что возраст наступления менархе у пациенток в среднем составил 13,40±0,25 года, продолжительность менструального кровотечения – 4–6 дней.

Менструальная функция оказалась не нарушенной у 74 (98,7%) из 75 пациенток с выкидышами и у 87 (97,7%) из 89 пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе и совпадением HLA-антигенов; в группе без гомологии HLA-антигенов – соответственно у 24 (92,3%) из 26 и у 25 (92,6%) из 27 пациенток. Среди нарушений менструального цикла чаще встречались аменорея и олигоменорея (разница между группами недостоверна: $p>0,05$). Средний возраст начала половой жизни у обследованных достоверно не различался ($p>0,05$) и колебался от 18 до 23 лет.

В анамнезе у всех 217 пациенток с ПНБ преобладали воспалительные заболевания матки и ее придатков – у 36 (16,6%) пациенток (различия достоверны между группами с невынашиванием беременности и совпадением по HLA-антигенам либо без такового: соответственно 11,6 и 32,1%). Вероятнее всего, воспалительные заболевания органов малого таза не влияли на характер и тип прерывания беременности, поскольку частота случаев самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности в группах оказалась практически одинаковой.

Нами установлено, что, помимо иммуногенетического фактора, на невынашивание беременности влияют ряд причин – эндокринных, тромбофилических, инфекционных, анатомических. С учетом этого обследованные были разделены на 3 группы: 1-я –121 (55,8%) пациентка; в этой группе причиной ПНБ была HLA-гомология; 2-я – 43 (19,8%) пациентки; причиной ПНБ было сочетание HLA-гомологии с другими причинами; 3-я – 53 (24,4%) пациентки без HLA-гомологии, но с другими причинами.

В 1-й группе неразвивающаяся беременность была у 64 (53%) обследованных, выкидыш – у 57 (47%); во 2-й – соответственно у 25 (58%) и 18 (42%). При этом во 2-й группе у 19 пациенток был хронический эндометрит (подтвержден гистологически), у 2 – миома тела матки, у 4 – гиперандрогения, у 1 – аномалии полового аппарата, у 6 – недостаточность лютеиновой фазы (подтверждена данными УЗИ малого таза и гормональным исследованием), у 11 – тромбофилия.

В 3-й группе у 17 пациенток выявлен хронический эндометрит (подтвержден гистологически), у 4 – миома тела матки, у 3 – гиперплазия эндометрия, у 6 – гиперандрогения, у 2 – аномалии полового аппарата, у 8 – недостаточность лютеиновой фазы (подтверждена данными УЗИ малого таза и гормональным исследованием), у 13 – тромбофилия.

Статистический анализ показал, что из 121 супружеской пары с гомологией 1–2 идентичных антигена (аллели в локусах) были у 21 (17,4%), 3–4 – у 58 (47,9%) и 5–6 – у 42 (34,7%) пар. При сочетанной патологии (2-я группа) 1–2 идентичных антигена были у 8 (18,6%), 3–4 – у 22 (51,2%) и 5–6 – у 13 (30,2%) супружеских пар.

При иммунологическом обследовании оценивали популяционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови и уровень иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови у 217 пациенток с ПНБ в анамнезе. Контрольными были показатели, полученные у 18 практически здоровых фертильных женщин. При иммунологическом обследовании учитывали наличие или отсутствие гомологии HLA-антигенов, количество совпадающих аллелей, наличие хронического эндометрита (ХЭ).

В результате проведенного иммунологического обследования установлена зависимость изменений клеточного и гуморального иммунитета от наличия или отсутствия гомологии генов HLA, количества совпадающих аллелей в антигенах супругов и наличия либо отсутствия ХЭ. Основные изменения коснулись уровня CD8, CD16, CD56, IgM. Наличие гомологии антигенов HLA приводит к уменьшению уровня CD8 и IgM и повышению уровня CD16, CD56. Причем чем больше схожи аллели, тем значительнее указанные изменения. Так, наличие ХЭ сопровождается увеличением уровня CD16, CD56. При совместимости супругов по 1–2 антигенам системы HLA уровень CD16 и CD56-клеток в периферической крови повышен до 22%, при совместимости по 3–4 антигенам системы HLA повышение возрастает от 22–25%, при совместимости по 5–6 антигенам рост превышает 25%.

В ходе дальнейшего иммунологического исследования нами определен уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ) у всех 217 супружеских пар с ПНБ.

У женщин без HLA-совпадений с неразвивающейся беременностью уровень АОАТ составлял 68,0±2,2%, с выкидышами – 73,0±1,5% (без достоверных различий с нормой; $p>0,05$).

В случае наличия HLA-гомологии и при анализе данных учитывали число совпадений аллелей.

1–2 совпадения аллелей. У женщин только с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ составлял 17,8±0,1%, с выкидышами – 17,4±0,3% (различия с нормой достоверны; $p<0,05$).

У пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами ПНБ (сочетанная патология) в случае неразвивающейся беременности уровень АОАТ составлял 18,0±0,2%, при выкидышах – 17,5±0,3% (различия с нормой достоверны; $p<0,05$).

3–4 совпадения аллелей. У женщин с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ составлял 9,5±0,1%, с выкидышами – 9,7±0,2% (различия с нормой достоверны; $p<0,05$).

При наличии сочетанной патологии уровень АОАТ у женщин с неразвивающейся беременностью составлял 9,3±0,1%, у пациенток с выкидышами – 9,5±0,2%, достоверно отличаясь от нормы ($p<0,05$).

5–6 совпадений аллелей. У женщин только с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ составлял 3,7±0,1%, при выкидышах – 3,8±0,2% (различия с нормой достоверны; $p<0,05$).

У пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами ПНБ (сочетанная патология) в случае неразвивающейся беременности уровень АОАТ составлял 4,0±0,4%, в случае выкидыша – 3,6±0,1% ($p<0,05$).

Таким образом, установлено, что уровень АОАТ зависит от наличия и отсутствия гомологии HLA-антигенов и количества совпадающих аллелей антигенов. У пациенток без HLA-гомологии уровень АОАТ оставался нормальным, в то время как у пациенток с похожестью антигенов выявлены отличия от нормы, причем чем больше схожесть аллелей у супругов, тем ниже становится уровень АОАТ. Наличие либо отсутствие ХЭ не влияет на уровень АОАТ.

Литература

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рус. мед. журн. – 2003; 1 (11): 3–6.
2. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; с. 151.
3. Бескоровайная Т.С., Полтавец Н.В., Близнец Е.А. и др. Роль антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости в привычном невынашивании беременности // Пробл. репрод. – 2006; 2: 46–54.
4. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза. Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2004; с. 151.
5. Левкович М.А. Значение иммунологических маркеров у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и инфекцией для прогнозирования перинатального поражения ЦНС новорожденного // Мед. иммунол. – 2006; 8 (2–3): 313–4.
6. Левкович М.А. Иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности // Аллергол. и иммунол. – 2009; 10 (2): 247.
7. Левкович М.А., Орлов В.И., Дударева М.В. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза // Рос. аллергол. журн. – 2008; 1 (1): 153–4.
8. Методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ № 355. ПД/610, М., 2006.
9. Радзинский В.Е., Милованова А.П., Ордиянц И.М. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М., 2004.
10. Clark D., Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortive effect in vivo // AJRI. – 2005; 53: 13–20.
11. Clark D., Wong K., Banwatt D. et al. CD200-dependent and nonCD200-dependant pathways of NK cell suppression by human IVIG // J. Assist. Reprod. Genet. – 2008; 25 (2–3): 67–72.
12. Gondek D., Lu L., Quezada S., Sakaguchi S. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory cells involves a granzyme Bdependent, perforin-independent mechanism // J. Immunol. – 2005; 174: 1783–6.
13. Gorczynski R., Chen Z., Clark D. et al. Structural and functional heterogeneity in the CD200R family of immunoregulatory molecules at the fetomaternal interface // Am. J. Reprod. Immunol. – 2004; 52: 147–63.
14. Gutierrez G., Gentile T., Miranda S. et al. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy // Chem. Immunol. Allergy. – 2005; 89: 158–68.
15. Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance // Semin. Immunopathol. – 2007; 29 (2): 115–22.
16. Saygili-Yilmaz E., Yildiz S., Erman-Akar M. et al. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty // Gynecol. Obstet. – 2003; 268 (4): 289–92.
17. Stiker R., Winger E. Update on treatment of immunologic abortion with lowdose intravenous immunoglobulin // Am. J. Reprod. Immunol. – 2005; 54 (6): 390–6.
18. Takeshit T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is pateral lymphocyteimmunization a relic of past? // J. Nippon. Med. Sch. – 2004; 71 (5): 308–13.
19. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H. et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease // J. Hum. Genet. – 2009; 54 (1): 15–39.

THE IMMUNOGENETIC REASONS OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

***D. Ajrapetov**, Candidate of Medical Sciences; Professor **I. Ordijants** MD*
Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow

Full discrepancy of HLA-genotypes favorably for pregnancy development. The married couples having general alleles system HLA of a class II, have a risk miscarriage pregnancy, possibly, connected with absence of the blocking antibodies formed in the beginning of pregnancy to fatherly antigens HLA.

Key words: miscarriage; an abortion; genes HLA.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

А. Карлов, **Н. Карлова**, кандидат медицинских наук,
Е. Золозова, кандидат медицинских наук,
Е. Саютина, кандидат медицинских наук,
В. Чигинева, кандидат медицинских наук
РМАПО
E-mail: dr_owl@land.ru

Обсуждается влияние антигипертензивной терапии на качество жизни больных артериальной гипертензией в сочетании с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и коронарных артерий. Эффективная терапия не только снижает артериальное давление до целевого уровня, но и улучшает качество жизни пациентов, увеличивает толерантность к нагрузкам.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, ИБС, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, амлодипин, бисопролол, лизиноприл, качество жизни.

Мультифокальный атеросклероз – термин, относящийся к особой категории пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, определяющий исходную тяжесть заболевания, затрудняющий выбор адекватной лечебной тактики [1]. Одним из частых проявлений мультифокального атеросклероза является поражение артерий нижних конечностей (АНК). В России это состояние включают в группу хронических облитерирующих заболеваний АНК (ХОЗАНК). В англоязычной литературе применяют термин PAD (Peripheral Arterial Disease), под которым нередко подразумевается поражение не только АНК, но также брахиоцефальных и почечных артерий. В большинстве ситуаций ХОЗАНК сочетается с ИБС.

Лечение больных с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением, в частности при одновременном поражении коронарных артерий и АНК часто вызывает трудности у терапевтов и кардиологов. Согласно международным рекомендациям, эта категория больных требует интенсивных профилактических мероприятий. Возникают вопросы, касающиеся использования активной антигипертензивной терапии и риска уменьшения кровотока в пораженных АНК, а также применения некоторых групп препаратов, например β-адреноблокаторов (БАБ).

В литературе при обсуждении тактики ведения больных с ХОЗАНК чаще речь идет об определении показаний к хирургическому лечению и симптоматической терапии, направленной на уменьшение клинических проявлений перемежающейся хромоты; гораздо реже обсуждаются вопросы вторичной профилактики. Очевидно, что коррекция факторов риска ате-