

Кожсекина Ю.Н., Ковалёв В.В.

## Современные представления об иммунологических основах невынашивания в программах ВРТ (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург

*Kozhekina Y.N., Kovalev V.V.*

### Immunology case accidental first term abortion after ART: the modern outlook (review of medical literature)

#### Резюме

В статье приведены современные данные, касающиеся прерывания беременности ранних сроков и возможные иммунологические причины.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, прерывание беременности, иммунология репродукции

#### Summary

The data, has being contain in this article, refer modern outlook to problem immunology case accidental first term abortion.

**Keywords:** Infertility, assisted, accidental abortion, immunology of reproduction

Одной из наиболее важных проблем в современном акушерстве, ведущей не только к снижению рождаемости, но и оказывающей отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщины, является невынашивание беременности [1].

Согласно данным научной литературы 15-20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю I триместра приходится до 75-80% [2].

Известно, что беременность сопровождается определенными изменениями состояния иммунной системы, направленным на сохранение плода. Для объяснения иммунных механизмов поддержания беременности были предложены различные теории, большинство из которых подразумевало наличие супрессии иммунного ответа матери [3, 4].

При физиологическом течении беременности, которое, по сути, является результатом нейроэндокринно-иммунного баланса, несмотря на наличие у плода чужеродных для организма матери отцовских антигенов, вследствие сложной перестройки ее иммунная система не распознает их и, следовательно, отторжения плода не происходит. В случае каких-либо нарушений перестройки иммунной системы матери плод рассматривается организмом как чужеродный объект и беременность прерывается [5].

Невынашивание беременности является полиэтиологическим осложнением ее течения, значимыми факто-

рами в возникновении и реализации которого являются нарушения иммунной и эндокринной регуляции, которые, зачастую, реализуются в рамках прогестероновой недостаточности и дисбаланса биологически активных медиаторов иммунных и межклеточных взаимоотношений — цитокинов [6, 7]. Установлено, что система цитокинов играет важную роль в регуляции межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов, а также во многом определяет процесс инвазии трофобласта [8, 9, 10].

На сегодняшний день, очевидно, что в исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом, однако причины нарушения клеточных и цитокин-опосредованных механизмов, обеспечивающих физиологическое течение беременности и приводящих к акушерской патологии, до настоящего времени остаются недостаточно изученными [11].

В настоящее время установлено, что функционирование репродуктивной системы осуществляется при тесном взаимодействии с иммунной и эндокринной системами.

Наиболее исследованными являются иммунологические аспекты, связанные с поддержанием и нормальным протеканием беременности. Эта сфера включает изучение механизмов иммунологической перестройки, направленной на подавление реактивности иммунной системы матери по отношению к аллоантигенам плода.

Вместе с тем роль иммунной системы в регуляции самых ранних этапов репродуктивного процесса – фолликулогенеза, овуляции, доимплантационных этапов развития эмбриона и его имплантации, остаются существенно менее изученными [12, 13].

По данным многих авторов, на протяжении всего гестационного периода отмечается активация иммунокомпетентных клеток [14]. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о наличии активного иммунного ответа со стороны материнской иммунной системы на антигены плода. Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [15]. Развитие активного иммунного ответа подразумевает наличие тонкого баланса между супрессорными и активирующими сигналами и во многом зависит от дифференцировки Т-хелперов.

Одной из наиболее популярных теорий иммунологии репродукции, которая господствовала в науке в течение последних лет, была теория Т. Wegmanна о сдвиге дифференцировки Т-хелперов в сторону Th2-клеток при физиологической беременности [16]. Считалось, что преимущественное развитие иммунного ответа по гуморальному типу менее опасно для плода, в то время как Th1-тип иммунного ответа обуславливает потенциально враждебный для плода клеточно-опосредованный иммунный ответ. Однако были получены экспериментальные и клинические данные, не укладывающиеся в рамки этой теории [17, 18]. Оказалось, что выявление в крови повышенного содержания Th-комплекса цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности и, наоборот, при азушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th2-цитокинов.

Одной из концепций, описывающих изменения регуляторных механизмов иммунной системы во время беременности, является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа. Известно, что воспалительный процесс развивается при непосредственном участии системы цитокинов, играющих важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в эндометрии. При хроническом воспалительном процессе (в том числе аутоиммунном) провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза. Противовоспалительные цитокины, продуцируемые Т-хелперными лимфоцитами-1 обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Их избыточное количество ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге - выкидыш I триместра. Т-хелперные лимфоциты-2, наоборот, продуцируют регуляторные цитокины и стимулируют гуморальный иммунитет. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, беременность, самая естественная вещь в мире, до сих пор остается иммунологической загадкой [19].

Таким образом, оценка продукции цитокинов различными популяциями Т-хелперов при беременности не

только позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту развивающегося эмбриона, но и выявить ключевые моменты нарушений цитокинового каскада при патологии беременности.

Данные исследований многих авторов о содержании Th1- и Th2-клеток свидетельствуют о том, что нельзя однозначно трактовать наблюдающиеся изменения Т-хелперов [20, 21]. В ранние сроки неосложненной беременности в крови и плаценте отмечено повышение внутриклеточного синтеза цитокинов как Th1-типа (CD4+IL-2+, CD4+IFN-γ+), так и Th2-типа (CD4+IL-4+, CD4+IL-6+) при относительном преобладании Th2-типа иммунного ответа.

Цитокины, продуцируемые Th1 и Th2, определяют характер иммунного ответа, при этом активация Th1 способствует развитию клеточного, а Th2 — гуморального иммунного ответа [22]. С другой стороны, развитие того или иного типа иммунного ответа ассоциируется с определенным цитокиновым фоном [23]. Изучению роли цитокинов в поддержании нормальной беременности посвящено большое количество исследований.

Клетки иммунной системы и продуцируемые ими цитокины выполняют исключительно важную роль в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона, а впоследствии - в сохранении беременности [24, 25, 26]. Кроме того, важной функцией плацентарных NK-клеток, макрофагов и Т-клеток является формирование и поддержание толерантности к аллоантигенам плода. Это достигается за счет преимущественной продукции иммунокомпетентными клетками Th2/противовоспалительных цитокинов [27, 28].

Одним из наиболее современных и перспективных методов лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ЭКО и ПЭ). ЭКО и ПЭ успешно применяют при лечении абсолютного женского бесплодия (при отсутствии или полной непроходимости маточных труб), мужском бесплодии, а также неэффективном консервативном и оперативном лечении других форм бесплодного брака [29].

Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в европейских странах частота наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ в расчете на перенос эмбриона в полость матки составляет около 30%. Пациенты с многократными неэффективными попытками ВРТ составляют около 30% от всех пациентов, которые получают лечение данным методом [30].

Чрезвычайно важными остаются вопросы обследования и подготовки супружеских пар к проведению ЭКО с учетом многообразия этиологических и патогенетических факторов бесплодия [31].

Вовлеченность иммунной системы в управление различными биологическими процессами диктует необходимость рассмотрения функциональной активности ее компонентов у пациенток с бесплодием на этапе подготовки к применению методов ВРТ. В настоящее время большое внимание уделяется изучению иммунологических механизмов, лежащих в основе нарушений репродуктивной функции.

Частота невынашивания беременности после применения ВРТ снижает общую эффективность лечения бесплодия. Поскольку, с социальных позиций, в проблеме бесплодного брака важен не только факт преодоления бесплодия- наступление беременности, а рождение живого здорового ребенка, особую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению особенностей течения и исхода беременности, наступившей в результате лечения методами ВРТ.

Следует отметить, что некоторые системные параметры иммунитета, включая концентрацию сывороточных цитокинов и количество отдельных субпопуляций ИКК, также могут различаться в группах женщин с наступившей и не наступившей/прервавшейся беременностью. Например, при проведении ЭКО численность активированных NK-клеток (CD56+CD 16+CD69+) в периферической крови женщин с наступившей беременностью оказалась достоверно ниже, чем в группе с отсутствием беременности [32], а повышенный уровень в сыворотке IFN- $\gamma$  на 11 день после переноса эмбрионов был сопряжен с ранним прерыванием беременности [33].

В научной литературе полностью отсутствуют сведения о количественных изменениях естественных супрессорных клеток при различных исходах ЭКО. Между тем не исключено, что данный тип клеток наряду с цитокин-опосредованной супрессией играет важную роль в развитии периферической толерантности, в том числе к аллоантигенам плода. Количество супрессорных Т-клеток с фенотипом CD4+ увеличено при физиологической беременности [34]. В то же время сведения об участии этих клеток в регуляции самых ранних этапах репродуктивного процесса отсутствуют.

Анализ данных литературы в указанной области свидетельствует о достаточной противоречивости полученных результатов. Целый ряд авторов отвергают возможность определения концентрации цитокинов или других иммунологических маркеров в качестве прогностического критерия эффективности ЭКО.

Если беременность не наступает, Т-клетки и эозинофилы участвуют в регрессии желтого тела, оказывая прямой токсический эффект, а также привлекая макрофаги и активируя фагоцитоз поврежденных клеток [35, 36].

Таким образом, несмотря на достаточно интенсивные исследования в области иммунной регуляции начальных этапов репродуктивного процесса, пригодные для прогноза ЭКО иммунологические маркеры (включающие показатели иммунитета на системном и локальном уровне) до сих пор не определены [38, 39].

Для более полного раскрытия роли иммунной системы в механизмах угрозы прерывания беременности различного генеза важное значение может иметь изучение, как системных параметров, так и местных компонентов иммунной системы, что позволит оценить уровень иммунологической резистентности и направленность иммунного ответа при воздействии патологических агентов [40]. Представляется необходимым более углубленное изучение особенностей функционирования иммунной системы с целью выявления закономерностей реализации перинатальных

осложнений. В этой связи, приоритетной задачей, направленной на снижение репродуктивных потерь, является предупреждение угрозы прерывания беременности путем поиска скрининговых маркеров, позволяющих выявить доклинические формы будущей патологии и предусмотреть меры, препятствующие её дальнейшему распространению [41]. Своевременная диагностика и разработка алгоритмов прогнозирования угрозы прерывания беременности с учетом этиопатогенеза позволит доносить беременность до срока, снизить перинатальные потери [42, 43].

Учитывая тесную взаимосвязь иммунной и репродуктивной системы в регуляции овариальной функции, развитии эмбриона, его имплантации и сохранении беременности, очевидно, что наличие исходных иммунных дисфункций, а также развитие их в процессе стимуляции овуляции может быть серьезной причиной низкого качества ооцитов; дефекта оплодотворения яйцеклетки, нарушения развития и имплантации эмбриона, и, в конечном итоге, отсутствия/потери беременности [44]. Поэтому большой интерес представляет исследование показателей системного и локального иммунитета [45]. Исследования такого рода имеют большое практическое и теоретическое значение, поскольку, во-первых, позволяют осмыслить новые аспекты иммуно-эндокринной регуляции ранних этапов репродуктивного процесса и патогенеза бесплодия, а, во-вторых, разработать прогностические критерии эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, возможно уже в скором времени полученные в этой области знания позволят разработать и внедрить в практику методы адъювантной цитокинотерапии, направленной на повышение эффективности ЭКО, результативность которой на сегодняшний день составляет по данным разных авторов от 30 до 40% [46, 47, 48].

Таким образом, на сегодняшний день исследователи, занимающиеся проблемой иммунологии репродукции, имеют больше вопросов, чем ответов на них. Ни одна из выдвинутых теорий не может объяснить все факты, полученные за последние десятилетия изучения так называемого иммунологического парадокса беременности. Суммируя достижения в области иммунологии репродукции за последние годы, можно сделать заключение о том, что к наиболее важным механизмам, которые, с одной стороны, предотвращают реакцию матери на антигены плодового происхождения, а с другой — обеспечивают нормальное развитие тканей плаценты и самого плода, по-видимому, относятся нарушения белоксинтезирующей функции плаценты, цитокинового каскада на системном и локальном уровнях, а также сбалансированной регуляции процессов апоптоза материнских и плодовых клеток [49, 50]. ■

*Кожеекина Ю.Н. – врач акушер-гинеколог, очный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковалев В.В. – д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки: Кожеекина Ю.Н., г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1, ucksek@niomm.ru*

## Литература:

1. Айламазян Э.К., Павлов С.А., Сельков С.А. Роль иммунной системы фето-плацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности. *Акушерство и гинекология* 2004; 2: 9-11.
2. Базина М.И., Егорова А.Т., Пашов А.М. Невынашивание беременности: Учебное пособие. С-Пб.; 2004: 43.
3. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*; 1998: 102-111.
4. Chaouat G, Assal M, Mortal J et al. *J Immunol* 1995; 154: 4261-4268.
5. Жук С.И., Калыва Я., Сидельникова В.М. и др. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему.
6. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: «Медцина»; 2006.
7. Сотникова Н.Ю. Иммунные аспекты беременности. Российский журнал иммунологии 2005; 10 (2): 79-83.
8. Мисняк В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: автореф дисс канд. меднаук М.; 2004.
9. Сидорова И.С., Макаров И.О. Ключевые-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
10. Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson P.M., Vince G.S. Aberrant cytokine by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod* 2002; 17: 2439-2444.
11. Сотникова Н.Ю., Андриферова Ю.С., Крошкова Н.В., Кудряшова А.В. *Медьмунол* 2001; 3 (2): 259.
12. Wu M.Y., Chen H.F., Chao K.H. *Am. J. Reprod. Immunol* 2001; 46: 386-392.
13. Chang R.J., Gougeon A., Erikson G.F. Evidence for a neutrophil-interleukin-8 system in human folliculogenesis. *Am. J. Obstet Gynecol* 1998; 178: 650-657.
14. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. Москва; 1999.
15. Sacks G, Sargent L, Redman C. *Immunol Today* 1999; 20: 114-118.
16. Wegmann T.G. 1993; 14: 353-356.
17. Marv M, Viganò A., Trabattoni D. et al. *Clin. Exp. Immunol* 1996; 106: 127-133.
18. Raghupathy R. *Semin Immunol* 2001; 13: 219-227.
19. Croy A., Chantakru S., Esadeg S. et al. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development. *J. Reprod. Immunol* 2002; 57: 151.
20. Сотникова И.Ю., Андриферова Ю.С., Кудряшова А.В. и др. Иммунологическая загадка беременности. Иваново; 2005.
21. Sotnikova N. Yu., Antsiferova Yu. S., Kroshkina N. V. et al. Abstracts of European Meeting of Immunology and Reproduction. Rome; 1999: 101.
22. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.; 2001.
23. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. М.; 1999.
24. Tilg H., Dinarello C.A., Mier J.W. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 9: 428-432.
25. Lachapelle M.H., Hemmings R., Roy D.C., Falcone T., Miron P. Flow cytometric evaluation of leukocyte subpopulations in the follicular fluids of infertile patients. *Fertil Steril* 1996; 65 (6): 1135-1140.
26. Salmon J.E. A non-inflammatory pathway for pregnancy loss: innate immune activation? *J. Clin. Invest* 2004; 114: 15-17.
27. Spandorfer S.D., Neuer A., Giraldo P.C., Rosenwaks Z., Witkin S.S. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J. Reprod. Med* 2001; 46 (9): 806-810.
28. Katayama K., Matsubara T., Fujiwara M., Koga M., Furukawa S. CD14+CD16+ monocytes subpopulation in Kawasaki disease. *Clin. Exp. Immunol* 2000; 121: 566-570.
29. Кулаков В.И., 1999, Корсаков В.С. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности. Российский журнал иммунологии 2005; 2: 103-107.
30. Судомо И.А., Маслий Ю.В. Иммунизат беременной женщины. *Медицинская газета*, Изд-во НГМА; 2003: 226.
31. Maman E et al, 1998, Krey L et al. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*; 2004; 5: 266-271.
32. Кукарская И.И. Факторы риска и профилактика самопроизвольного аборта. Автореф. дисс. канд. меднаук М.; 2005.
33. Garcia-Velasco J.A., Arid A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 1998; 71: 983-993.
34. Le Bouteiller P. Soluble HLA-G1 at the materno-foetal interface / P. LeBou-teiller, F. Legrand-Abravanel, C. Solier, *Placenta* 2003; 10-15.
35. Stewart C.L. LIF and the regulation of preimplantation development of the mammalian embryo. *Mol. Reprod. Dev.* 1994; 39: 233-238.
36. Moulding D.A., Walter C., Hart C.A., Edwards S.W. Effects of staphylococcal enterotoxins on human neutrophil functions and apoptosis. *Infect Immun* 1999; 67: 2312-2318.
37. Национальный регистр ВРТ-2000 г. Сводный отчет. Проблемы репродукции 2002; 6: 5-7.
38. Sica A., Wang J.M., Colotta F., et al. Monocyte chemotactic and activating factor gene expression in endothelial cells by IL-1 and TNF. *J. Immunol* 1990; 144: 3034-3038.
39. Waggoner A.S. Fluorescent probes for cytometry. In: Melamed M.R., Lindmo T., Mendelsohn M.L. (eds) *Flow cytometry and sorting*. Second edition. Wiley-Liss, Inc., 1990: 209-225.
40. Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G., Csernus V., Torok A., Pacsas A.S. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 15-19.
41. Al-Harhi L., Wright D.J., Anderson D., et al. The impact of the ovulatory cycle on cytokine production: evaluation of systemic, cervicovaginal and salivary compartments. *J. Interferon & Cyt Res*; 2000; 20 (8): 719-724.
42. Wu R., Van der Hoek K.H., Ryan N.K., Norman R.J., Robker R.L. Macrophage contributions to ovarian function. *Hum. Reprod. Update* 2004; 2: 119-133.
43. Baecher-Allan C., Drawn J.A., Freeman G.J., Hafler D.A. CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167: 1245-1253.
44. Bartha J.L., Romero-Carmona R., Escolbar-Llompas T. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with preeclampsia. *Biology* 2001; 108: 1272-1276.
45. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Санкт-Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности. *Журнал Акушерства и женских болезней* 2002; 2: 84-87.
46. Краткий определитель бактерий Берги. Пер. с англ. под редакцией Д.Ж. Хойнта. 8-е издание. М.: Мир; 1980.
47. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология* 1996; 4: 3-5.
48. Посисеева Л.В., Васильева Т.П. Социально-гигиенические проблемы профилактики невынашивания беременности. *Вестник Российской Ассоциации акушеров и гинекологов* 1998; 4: 4-8.
49. Пономарева И.В., Гордичева Ж.А., Суших Г.Т. и др. Антифосфолипидные антитела при осложненном течении беременности. *Акушерство и гинекология* 2000; 2: 12-15.
50. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией. Автореф. докт. дисс., М., 1990.