

ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОЦИТО-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.Ф. Курбанова¹, Т.М. Мухаррамова², А.С. Гасанова¹, Ф.А. Каракурбанлы³

¹Научно - Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии

²Медицинский центр «Микросист»

³Ассоциация «Поддержка Развития Гинекологии и Перинатологии»

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, иммунологические факторы, лимфоцито-иммунотерапия

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) характеризуется широким спектром варьирования этиологии, включая иммунологические факторы. Лимфоцито-иммунотерапия – метод, эффективность которого для пар с ранним ПНБ исследуется с 1985 г. Результаты применения процедуры неоднозначны и противоречивы. Однако многочисленные исследования подтверждают эффективность метода. В настоящей статье проведен анализ литературы, посвященной результатам применения лимфоцито-иммунотерапии, с указанием иммунологических факторов, уровень которых варьирует при нормальном протекании беременности, ее привычном невынашивании и после применения процедуры.

Синдром привычной потери беременности (СППБ) встречается у 1–5% пар репродуктивного возраста [1]. Этиология его развития включает различные причины (рис. 1). Беременность называют полуаллогенной потому, что часть генетического материала эмбриона чужеродна [2]. Для сохранения гестации необходимы иммунологические ответы матери в формате матерофетальной толерантности для предотвращения отторжения зародыша. Нарушение этого процесса приводит к периодической потере беременности, преэклампсии и ограничению роста плода [3].

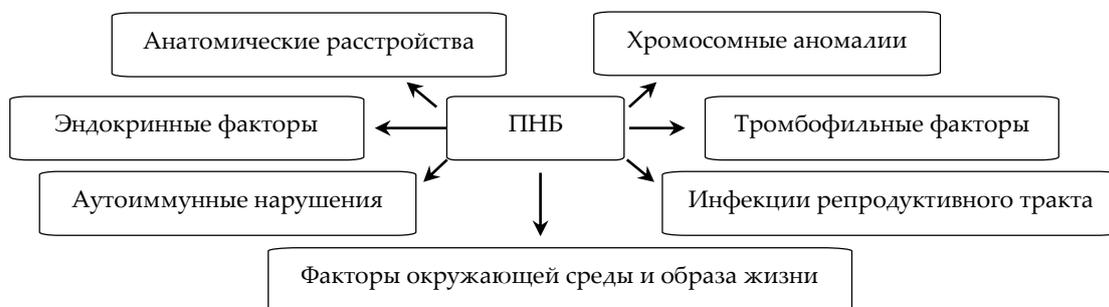


Рис. 1. Факторы синдрома ПНБ. Схема составлена по данным (Малышкина, 2015; Батрак, 2016; Pei 2019). ПНБ-привычное невынашивание беременности [4,5,6].

Предполагаемыми факторами развития необъяснимого ПНБ, встречающегося в 50% случаев, являются аллоиммунные нарушения течения беременности (Grimstad 2016; Pei 2019), то есть иммунный ответ матери против антигенов плода. Возможно, формируется отсутствие/слабое проявление блокирующего эффекта сыворотки вследствие низкого уровня специфических аллоантител. В норме у 83,3% будущих матерей выявлена сенсбилизация (повышение уровня) лейкоцитов к антигенам плода [4,7, 8].

Механизмы аллоиммунных ПНБ. Механизмы аллоиммунных ПНБ до конца не изучены. Предположительно, основной причиной является совпадение большого количества антигенов HLA II класса (по трем и более). В результате возникает низкий уровень иммуностимуляции организма беременной [9]. Наряду с недостатком аллоантител могут появляться аутоиммунные реакции, приводящие к выработке антифосфолипидных, антинуклеарных и других антител, повреждающих плаценту [10,11]. Повышение

вероятности гомозиготности генов у плода имеет негативное значение для последнего [9]. В табл. 1 представлен спектр сравнительных исследований

изменения факторов при нормальном протекании беременности и ПНБ.

Таблица 1.
Иммунологические факторы при беременности и ПНБ

| Фактор | Нормальная беременность | ПНБ |
|--|--|--|
| Аллели HLA II | Гетерозиготность у партнеров → Расширение спектра антигенных пептидов, представляемых Т-клеткам и интенсификация пролиферации клеток трофобласта. | Совпадение большого количества антигенов HLA II класса (по трем и более) → Низкий уровень иммуностимуляции организма беременной. |
| Баланс Th1/Th2/Treg клеток в сыворотке | Доминируют Th2-/Treg | Преобладают Th1 |
| Клетки с экспрессированными CD4+, CD25+ и транскрипционным фактором FOXP3+ | Увеличивается уровень | Обнаруживается низкий уровень. Два последних протеина экспрессируются Treg. По уровню данных маркеров можно предсказать риск выкидыша. |
| Уровень NK-клеток | Низкий | Высокий |
| Блокирующие факторы/антитела (APCA, Ab2, MLR-Bf) | Обнаружение | Отсутствие/низкий уровень |

Примечание: таблица составлена по данным (Pandey 2005).

APCA – анти-отцовские цитотоксические антитела; Ab2 – антиидиотипические – антитела, специфические по отношению к антигенным детерминантам, расположенным на переменных участках других антител; MLR-Bf (Mixed lymphocyte reaction blocking factors) – MLR-блокирующие антитела, инактивирующие реакцию в смешанной культуре лимфоцитов партнеров.

Неоднозначные эффекты лимфоцитотерапии. Поиск применения иммунотерапии у бесплодных пар базируется на пассивном (использование иммуноглобулинов) и активном

(лимфоцитотерапии – ЛИТ) способах иммунизации. Суть последнего метода заключается в иммуностимуляции женщины клетками отца или донора [12]. ЛИТ в США не рекомендована к применению, ее использование допустимо в исследовательских центрах. В Японии до 70% клиник используют данную терапию при ПНБ у супружеских пар [13,14]. На рис. 2 представлены возможные направления применения ЛИТ, исследованные в литературе.

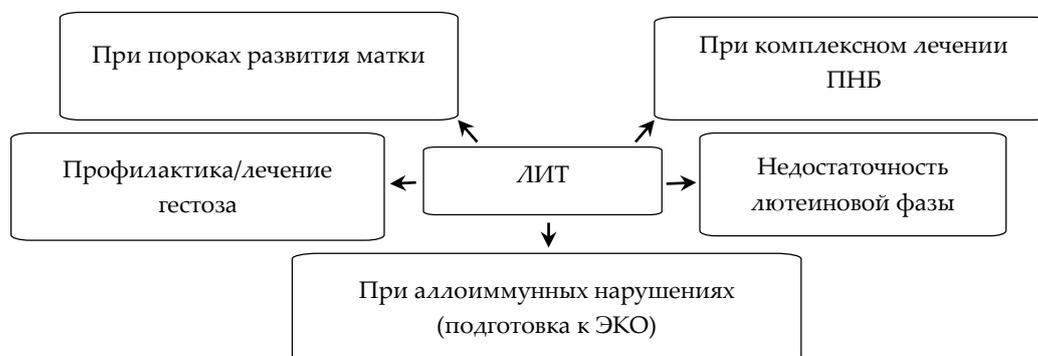


Рис. 2. Варианты использования ЛИТ, исследованные в литературе

На сегодняшний день нет однозначного ответа, касающегося эффективности применения ЛИТ как при проведении рандомизированных, так и других неслучайных исследований [14,15]. Успешность применения терапии подтверждена во многих исследованиях, а наличие отрицательных результатов может свидетельствовать о необходимости разработки четкого и эффективного алгоритма отбора пациентов. В их анамнезе должны присутствовать критерии, необходимые для достижения эффективного лечения. Например, недопустимо применение ЛИТ для женщин с поздними сроками прерывания, так как у них другие механизмы/причины невынашивания беременности. Однако существует предположение, что ЛИТ может рассматриваться в качестве профилактики поздних осложнений беременности. Установлено, что терапия снижает в 2,5

раза количество случаев внутриутробного ограничения роста плода [8]. Считается, что противопоказаниями к проведению ЛИТ являются: наличие более одного живого ребенка от одного партнера, антифосфолипидный синдром (АФС), онкологическая патология. В этот список необходимо включить хромосомные аберрации с высоким риском рождения ребенка с пороками развития [16]. Высокий/средний титр антикардиолипидных антител приводит к достоверному (в 1,5 раза) снижению эффективности ЛИТ. Присутствие серопозитивных антиядерных или антикардиолипидных антител у женщин снижает частоту рождения здоровых детей после терапии [17]. В табл. 2 указаны возможные причины противоречивости результатов проведения ЛИТ и предполагаемые критерии неэффективности терапии.

Таблица 2.
Возможные причины противоречивости результатов и неэффективности ЛИТ

| Противоречивость результатов | Критерии неэффективности ЛИТ | |
|---|-----------------------------------|---|
| | Фактор | Вывод |
| Разные дозировки лимфоцитов и кратность инъекций | | |
| Рекомендуется не менее 100×10^6 клеток, доза 500×10^6 может быть неэффективной | Иммунная несостоятельность донора | Необходимо детальное исследование анамнеза. |
| Необходимо сравнивать исследования с учетом дозы и кратности повторения процедуры. | Комплексное лечение | Наряду с ЛИТ необходимо поддерживающая терапия витаминно-метаболическими препаратами/спазмолитиками. |
| Комбинированное применение ЛИТ до беременности и в ее первом триместре более эффективно, чем только до и после зачатия. | Анамнез пациентки | Отсутствие комплексной системы скрининга и применение неподходящих методов получения данных анамнеза пациентов. |

Примечание: таблица составлена по данным (Pandey 2004).

Требуется параклинические исследования пациентов посредством иммунологических и молекулярно-генетических тестов. Необходима предварительная проверка аллелей повышенного риска невынашивания беременности, развития АФС, преэклампсии, эклампсии.

Иммунологический анализ влияния ЛИТ.
Исследования, показавшие эффективность ЛИТ,

подвергаются критике. В отдельных работах не обнаружено отличий в исходах беременности при отсутствии и использовании терапии [11,15]. Различные иммунологические результаты применения ЛИТ у женщин с ПНБ представлены на рис. 3.

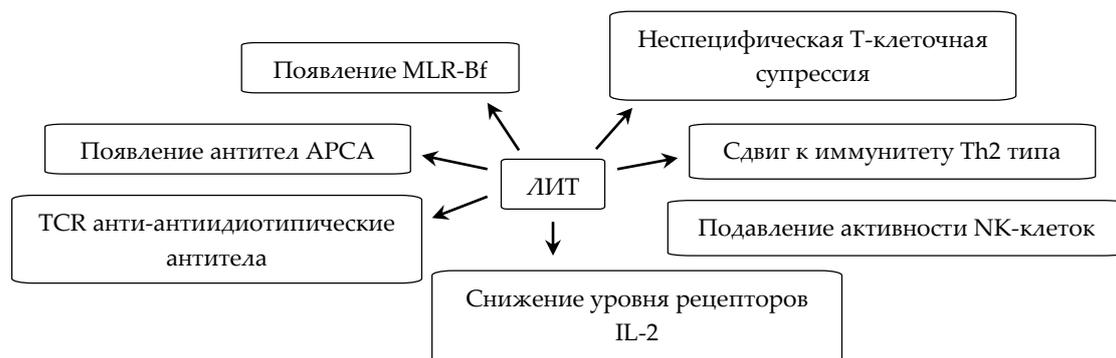


Рис. 3. Различные иммунологические результаты применения ЛИТ.
 Схема составлена по данным (Pandey 2004; Liu 2017).

Применение ЛИТ, по-видимому, вызывает трансформацию $CD8^+ \alpha\beta$ Т-клеток в $CD4^+ CD8^-$ клетки. Это предотвращает аборт путем ингибирования активации NK-клеток и продукции образования аллоантител [11]. Кроме вышеуказанных эффектов ЛИТ некоторые исследователи обнаружили следующие достоверные изменения иммунологических факторов после терапии (табл. 3).

Другие проблемные стороны сравнения эффективности ЛИТ в отдельных исследованиях включают:

1. Отсутствие достоверных параметрических критериев влияния ЛИТ на иммунологический статус. Например, посредством анализа появления/увеличения MLR-Bf, анти-HLA, антиотцовских лимфоцитных (APLA) и/или антиотцовских цитотоксических (APCA) антител [18].

2. Варианты хранения лимфоцитов (использование для инъекции свежеприготовленных клеток или хранящихся в течение ночи) [11].

Вышеуказанный перечень антител нельзя считать достоверным показателем эффективности терапии, так как их высокий уровень неоднозначно коррелирует с успешным исходом беременности. Возможно, антитела являются следствием, не причиной сохранения беременности. В настоящее время, наибольший интерес в качестве критерия эффективности ЛИТ представляют MLR-Bf, наличие которых показало хороший результат для прогнозирования результатов терапии для пациентов, имевших 3 и более ПНБ без проявления сердечной деятельности эмбриона [18].

Таблица 3.

Изменение некоторых иммунологических факторов после ЛИТ

| Фактор | Изменение |
|--------------------------|--|
| IL-2, IFN γ | Снижение их секреции мононуклеарными клетками Th1 |
| IL-1, 6; TNF α | Снижение уровня их моноцитарной функции/цитотоксической активности |
| IL-4, 10, TGF- β 2 | Повышение секреции |
| IL-12 | Снижение продукции |
| CD56+NK-клеток | Снижение уровня |
| CD3+ Т-клеток | Увеличение популяции |

Примечание: таблица составлена по данным (Pandey 2004).

Заключение

Таким образом, ЛИТ является перспективным методом лечения ПНБ. Однако недостаточно изу-

чены критерии применения процедуры, не полностью разработан ее алгоритм и не определены факторы снижения эффективности с учетом критерия отбора пациентов. Противоречивость

результатов рандомизированных и неслучайных исследований необходимо объяснять после детального сравнения их протоколов. Например, в неудачные результаты ЛИТ могут внести пациенток, у которых беременность вообще не произошла. Данный исход можно воспринимать как неудачу ЭКО, но сравнение эффективности ЛИТ должно учитывать удачную беременность и

выкидыш на ранних стадиях. Под вопросом остаются такие исходы как замершая беременность и поздний самопроизвольный аборт. Вследствие недостатка сведений о механизмах потери плода еще предстоит проведение многочисленных исследований для формирования концептуальных моделей применения ЛИТ.

SUMMARY

The importance of lymphocyte-immunotherapy in the treatment and prevention of recurrent miscarriage of pregnancy

J.F. Qurbanova¹, T.M. Mukharamova²,
A.S. Hasanova¹, F.A. Qaraqurbanli³

¹Scientific Research Institute of
Obstetrics and Gynecology

²Medical Center "Microsyst"

³Association of Support to Development of
Gynecology and Perinatology

Key words: recurrent miscarriage, immunological factors, lymphocyte-immunotherapy

The recurrent miscarriage of pregnancy (RMP) is characterized by a wide range of variations in etiology, including immunological factors. Lymphocyte-immunotherapy is a method, the effectiveness of which for couples with early RMP has been studied since 1985. The results of the procedure are ambiguous and contradictory. However, numerous studies confirm the effectiveness of the method. This article analyzes the literature on the results of the use of lymphocyte-immunotherapy, indicating the immunological factors, the level of which varies during the normal course of pregnancy, her recurrent miscarriage and after the application of the procedure.

XÜLASƏ

Limfosit-immunoterapiyanın hamiləliyin təkrarlanan düşüklərin müalicəsində və qarşısının alınmasında əhəmiyyəti

C.F. Qurbanova¹, T.M. Muharamova²,
A.S. Həsənova¹, F.A. Qaraqurbanli³

¹Elmi Tədqiqat Məmalıq və Ginekologiya İnstitutu

²Tibbi Mərkəz "Mikrosist"

³"Ginekologiya və Perinatologiya İkişafına Dəstək"
Assosiasiyası

Açar sözlər: təkrarlanan düşüklər, immunoloji amillər, limfosit-immunoterapiya

Hamiləliyin təkrarlanan düşükləri (HTD), immunoloji amillər daxil olmaqla, etiyologiyada geniş bir dəyişiklik ilə xarakterizə olunur. Limfosit-immunoterapiya, erkən HTD olan cütlüklər üçün effektivliyi 1985-ci ildən bəri öyrənilən bir üsuldur. Prosedurun nəticələri birmənalı deyil və ziddiyyətlidir. Bununla yanaşı, çoxsaylı tədqiqatlar metodun effektivliyini təsdiqləyir. Bu məqalədə limfosit-immunoterapiyanın istifadəsinin nəticələrinə dair hamiləliyin normal gedişi zamanı, onun təkrarlanan düşüklərdə və prosedur tətbiq edildikdən sonra səviyyəsi dəyişən immunoloji faktorları göstərən ədəbiyyat təhlil olunur.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu M., Zhen X., Song H., et al. Low-dose lymphocyte immunotherapy rebalances the peripheral blood Th1/Th2/Treg paradigm in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):95. Published 2017 Dec 16. doi:10.1186/s12958-017-0315-9.
2. Yang F., Zheng Q., Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface // *Frontiers in Immunology.* 2019.V. 10. P. 2317. DOI=10.3389/fimmu.2019.02317.
3. Абламуниц В.Г. Механизмы толерантности матери к плоду: уроки молекулярной дипломатии // *Проблемы репродукции.* 2016;22(2): 8-16. DOI=10.17116/repro20162228-16.

4. Pei CZ, Kim YJ, Baek KH. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):212-223. doi:10.5468/ogs.2019.62.4.212.
5. Малышкина А.И., Батрак Н.В. Факторы риска самопроизвольного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе // *Медицинский совет.* 2015. №XX. С.46-49.
6. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности // *Вестник ИвГМА.* 2016. № 4. С. 37-41.
7. Grimstad, F., Krieg, S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 33, 833–847 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0720-6>
8. Маркова А.С., Меньшиков И.В., Бедулева Л.В. и др. Клинико-диагностическая ценность методов определения иммунного ответа матери на антигены отца и установления толерантности при беременности // *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле».* 2011. №4. С. 102-106.
9. Meenakshi Singh, Jyoti Rajak, Shalaka Kadam and Sunil B. Rajadhyaksha (May 13th 2019). Alloimmunization and Role of HLA in Pregnancy, Complications of Pregnancy, Hassan Abduljabbar, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.84211. Available from: <https://www.intechopen.com/books/complication-of-pregnancy/alloimmunization-and-role-of-hla-in-pregnancy>.
10. Pandey, Manoj & Rani, Reena & Agrawal, Suraksha. (2005). An update in recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics.* 272. 95-108. 10.1007/s00404-004-0706-y.
11. Pandey, Manoj & Thakur, Seema & Agrawal, Suraksha. (2004). Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics.* 269. 161-72. 10.1007/s00404-003-0560-3.
12. Hajipour, H, Nejabati, HR, Latifi, Z, et al. Lymphocytes immunotherapy for preserving pregnancy: Mechanisms and Challenges. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80: e12853. <https://doi.org/10.1111/aji.12853>
13. Takeshita, Toshiyuki. (2004). Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage Associated with Immunologic Disorders: Is Paternal Lymphocyte Immunization a Relic of the Past? *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi.* 71. 308-13. 10.1272/jnms.71.308.
14. Cavalcante, Marcelo & Sarno, Manoel & Da Silva Costa, Fabricio & Barini, Ricardo. (2016). Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 295. 1-8. 10.1007/s00404-016-4270-z.
15. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD000112. Published 2014 Oct 21. doi: 10.1002/14651858.CD000112.pub3
16. Гинзбург Б.Г. Лимфоцитотерапия как метод лечения пациенток с репродуктивными потерями при невынашивании беременности. *РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА* 1, 2015. 42-46. doi: 10.17116/rosakush201515142-46
17. Wang WJ (2014) Lymphocyte Immunotherapy is Not Necessary for Primary Unexplained Abortions. *Reprod Syst Sex Disord* 3: 132. doi:10.4172/2161-038X.1000132
18. Yang, K. & Zhang, B. & Lou, G.-Y & Wang, H.-D & Hou, Q.-F & He, M. & Chu, Y. & Chen, Y.-Q & Li, Q.-C & Zhang, C.-Y & Song, Y.-P & Liao, S.-X. (2017). The study of the prognostic value of mixed lymphocyte reaction blocking factor (MLR-Bf) for the pregnancy outcome after lymphocyte immunization in different kinds of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 10. 688-694.