

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

© 2019 г. Л. В. Кречетова\*, Н. К. Тетруашвили, В. В. Вторушина,  
М. А. Николаева, Л. В. Ванько

\*E-mail: k\_l\_v@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Поступила: 25.02.2019. Принята: 12.03.2019

Представлены результаты анализа субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем (ИПВ) в процессе лечения с использованием лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ). Показана зависимость реализации репродуктивной функции женщин с ИПВ от состояния клеточного звена иммунной системы, обоснована правомочность использования термина «аллоиммунный генез привычного выкидыша», выявлены показатели для персонализированного назначения ЛИТ и показатели благоприятного прогноза пролонгирования беременности.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, иммуноцитотерапия, субпопуляции лимфоцитов

DOI: 10.31857/S102872210006621-8

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, лаборатория клинической иммунологии, Кречетова Любовь Валентиновна.

Тел.: 8 (495) 438 11 83

E-mail: k\_l\_v@mail.ru

**Авторы:**

**Кречетова Л. В.**, к.м.н., заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Тетруашвили Н. К.**, д.м.н., заведующая 2-м отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Вторушина В. В.**, к.м.н., врач КЛД лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Николаева М. А.**, д.б.н., внс лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Ванько Л. В.**, д.м.н., профессор, внс лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В проблеме привычного невынашивания беременности особое место занимает диагностика идиопатического привычного выкидыша (ИПВ). Взгляд на плод как полуаллогенный трансплантат инициировал как поиск маркеров иммунных нарушений при ИПВ среди маркеров отторжения аллотрансплантата, так и использование в лечении ИПВ лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ). Несмотря на 40-летнюю историю исследований, нет единого мнения об иммунологических критериях назначения ЛИТ. Целью данной работы было изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при аллоиммунизации женщин с ИПВ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вне беременности обследованы 116 женщин с ИПВ, которым ранее ЛИТ не проводили. В контрольной группе обследовано 28 фертиль-

ных женщин и 85 женщин с физиологическим течением беременности. В обеих группах возраст женщин — от 20 до 40 лет, у супругов — нормальный кариотип, у партнера — нормозооспермия. Женщинам с ИПВ вводили 50 млн. лимфоцитов супруга внутривожно в прегравидарной подготовке дважды с интервалом в один месяц и в первом триместре на сроке в 5–6 недель и 8–9 недель. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществляли методом проточной цитометрии. Оценивали содержание основных субпопуляций Т-, В-, В1-, НК- и CD200<sup>+</sup>-лимфоцитов. FOXP3<sup>+</sup>-Трег клетки определяли как субпопуляцию с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low/-</sup>. Оценивали долю Трег среди CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Статистическую обработку данных производили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием Microsoft Office Excel 2007 и MedCalc12.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенной прегравидарной подготовки беременность наступила у 90 (77,6%) женщин, роды живым плодом были у 77 (85,6%), преждевременные — у 8 (8,9%), 10 женщин потеряли беременность в I триместре. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови женщин с ИПВ характеризуется высоким содержанием НК- и CD200<sup>+</sup>-лимфоцитов и низким — Трег-клеток [1]. Прегравидарная аллоиммунизация не изменяет обнаруженных закономерностей. В I триместре у женщин с пролонгированной беременностью обнаружена динамика в содержании CD200<sup>+</sup>- и Трег-клеток, и в сроках от 12 недель до родов субпопуляционный состав лимфоцитов сходен с контрольным. Показано, что содержание в 12 недель Трег  $\leq 7,5\%$  с чувствительностью 100% и специфичностью 61,5% (AUC 0,808;  $p < 0,002$ ) прогнозирует развитие осложнений с последующим досрочным родоразрешением; а уровень НК-клеток вне бе-

ременности (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>  $< 12,2\%$ , специфичность 66,7%, чувствительность 83,3%, AUC 0,743;  $p = 0,017$ ) и уровень НК- и CD200<sup>+</sup>-клеток в 5–6 недель гестации (CD56<sup>+</sup>  $< 10,3\%$ , специфичность 100%, чувствительность 77,3%, AUC 0,932;  $p < 0,0001$ , CD200<sup>+</sup>  $< 8,9\%$  специфичность 95,5%, чувствительность 66,7%, AUC 0,845;  $p < 0,0005$ ) прогнозирует раннюю потерю беременности, что позволяет предложить перечисленные показатели в качестве основы персонализированного подхода к назначению ЛИТ [2]. Полученные результаты указывают на зависимость реализации репродуктивной функции женщин с ИПВ от состояния клеточного звена их иммунной системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ // REFERENCES

1. Кречетова Л. В., Хачатрян Н. А., Тетруашвили Н. К., Вторушина В. В., Степанова Е. О., Николаева М. А., Сухих Г. Т. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 10. — С. 27–33. [Krechetova L. V., Khachatryan N. A., Tetruashvili N. K., Vtorushina V. V., Stepanova E. O., Nikolaeva M. A., Sukhikh G. T. Phenotypic characterization of peripheral blood lymphocyte of woman with recurrent pregnancy loss. Akusherstvo i ginekologiya, 2014; 10: 27–33.]
2. Л. В. Кречетова, Н. К. Тетруашвили, В. В. Вторушина, М. А. Николаева, Н. А. Хачатрян, А. А. Агаджанова, Л. В. Ванько, Т. Ю. Иванец, Г. Т. Сухих. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности на фоне иммуноцитотерапии // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 7. — С. 52–60. [Krechetova L. V., Tetruashvili N. K., Vtorushina V. V., Nikolaeva M. A., Khachatryan N. A., Agadzhanova A. A., Vanko L. V., Ivanets T. Y., Sukhikh G. T. Phenotypic characterization of peripheral blood lymphocyte of woman with recurrent pregnancy loss and outcome of pregnancy after immunocytotherapy. Akusherstvo i ginekologiya, 2017; № 7: 52–60.]

**THE IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF PERSONALIZED  
PRESCRIPTIONS FOR ALLOIMMUNIZATION IN THE THERAPY  
OF IDIOPATHIC RECCURENT MISCARRIAGE**

© 2019 **L. V. Krechetova\***, **N. K. Tetrushvili**, **V. V. Vtorushina**,  
**M. A. Nikolaeva**, **L. V. Vanko**

*\*E-mail: k\_l\_v\_@mail.ru*

*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation,  
Moscow, Russia*

**Received:** 25.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

This article represents the results of the lymphocyte's subpopulation analysis of women with idiopathic recurrent pregnancy loss (RPL) after lymphocyte immune therapy (LIT). It reveals the dependence of successful childbearing in women with RPL on the cellular immune system, validates the term of alloimmune genesis of recurrent miscarriage is eligible. It identifies the indicators for personalized prescriptions for LIT and indicators of favorable prognosis of successful pregnancy in woman with RPL after LIT.

*Key words:* recurrent pregnancy loss, lymphocyte immunotherapy, lymphocyte's subpopulations

**Authors:**

**Krechetova L. V.**, ✉ Ph.D. in medical sciences, Head of Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia. **E-mail:** k\_l\_v\_@mail.ru;

**Tetrushvili N. K.**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

**Vtorushina V. V.**, Ph.D. in medical sciences, doctor of laboratory diagnostics in Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

**Nikolaeva M. A.**, Doctor of Science, Leading researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

**Vanko L. V.**, doctor of medicine, professor, leading research worker of clinical immunology laboratory National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia.