

АНТИОТЦОВСКИЕ АНТИЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АНТИТЕЛА КАК МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

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

*E-mail: vtorushina@inbox.ru

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

Поступила: 25.02.2019. Принята: 12.03.2019

Показатель, отражающий эффективность аллоиммунизации при проведении лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ) у женщин с идиопатическим привычным выкидышем (ИПВ) — уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ), выявляемый методом проточной цитометрии. В статье представлены результаты определения АОАТ в динамике предгестационной подготовки и беременности у женщин с ИПВ и исходы беременности на фоне проведения ЛИТ.

Ключевые слова: привычный выкидыш, лимфоцитоиммунотерапия, антиотцовские антилейкоцитарные антитела

DOI: 10.31857/S102872210006454-4

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ.
Вторушина Валентина Валентиновна.

Тел.: +7 (495) 4381183, +79169807895

E-mail: vtorushina@inbox.ru

Авторы:

Вторушина В. В., к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

Николаева М. А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.

Лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) — аллоиммунизация женщины клетками полового пар-

тнера — метод иммунокоррекции, используемый для подготовки к беременности женщин с привычным выкидышем [1]. Показатель формирования иммунного ответа женщины на введение аллогенных клеток — антиотцовские антилейкоцитарные антитела (АОАТ), определяемые методом проточной цитометрии. Мнения о возможности использования АОАТ в качестве маркера эффективности ЛИТ противоречивы и сообщались лишь в единичных работах [2].

Цель работы. Оценить определение уровня АОАТ как маркера эффективности ЛИТ у женщин с ИПВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ было обследовано 174 женщины 20–40 лет при подписании формы информированного согласия на участие в исследовании, самопроизвольном наступлении одноплодной беременности, отсутствии тяжелой соматической экстрагенитальной патологии. Основная группа — 69 женщин с ИПВ. Критерии включения: отсутствие родов в анамнезе, не менее 2 выкидышей до 12 недель гестации от одного партнера

в анамнезе, нормальный кариотип супругов, отсутствие анатомических, аутоиммунных, эндокринологических и других факторов потерь беременности. Контрольная группа — 20 здоровых фертильных женщин и 85 женщин с физиологическим течением беременности.

Женщинам основной группы ЛИТ до беременности проводили дважды с интервалом в один месяц на 5–10 день менструального цикла (внутрикожно вводили 50 миллионов клеток лимфоцитарной взвеси). Во время беременности всем пациенткам с ИПВ проводили ЛИТ дважды в той же дозе в 5–6 и 8–9 недель гестации.

Определение АОАТ в сыворотке периферической крови вне беременности проводилось на 18–22 день менструального цикла, у женщин основной группы до назначения ЛИТ и после каждой ЛИТ, у женщин контрольной группы однократно. Во время беременности женщинам обеих групп определение АОАТ выполнялось на сроках 5–6, 8–9, 12, 16, 20, 25, 30, 34, 38 недель гестации.

Лимфоциты из крови мужчин выделяли стандартным методом. Сыворотку крови женщин получали центрифугированием с последующим инактивированием в течение 30 минут при 56 °С. Мужские лимфоциты инкубировали с женской сывороткой 2 способами при 37 °С с последующей отмывкой при комнатной температуре. Уровень АОАТ в сыворотке женщины соответствовал доле мужских лимфоцитов, покрытых антителами к Fc-фрагменту иммуноглобулина G. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FacsCalibur (Beckton Dickinson, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Excel 2007 и MedCalc12. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 44 женщин с ИПВ исходом беременности были своевременные роды, у 9 женщин роды были преждевременными, у 2 женщин производилось прерывание беременности в связи с врожденными пороками развития у плода, в 1 случае была внематочная беременность и у 13 женщин произошло самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, т.е. репродуктивная функция — рождение живого ребенка — реализовалась у 52 женщин (85,5%) с ИПВ в анамнезе. У всех женщин контрольной

группы беременность завершилась рождением доношенного здорового ребенка.

У женщин с ИПВ до назначения ЛИТ и в группе фертильных женщин уровень АОАТ был низким и не отличался (16,6% и 24,2%). После проведения в предгестационной подготовке первой ЛИТ уровень АОАТ значительно повысился до 42,7%, а после второй ЛИТ составил 78,1%. У беременных женщин основной группы после 2-х ЛИТ АОАТ достигли максимального значения в 12 недель гестации — 90,4% и их высокий уровень сохранялся в течение всей беременности. Подобная динамика изменения уровня АОАТ не зависела от исходов беременности женщин основной группы. У беременных женщин контрольной группы уровень АОАТ в течение всей беременности был низким и составил 0,6% в 5–6 недель гестации с постепенным увеличением и максимальным значением в 38 недель — 25,7%.

Динамическая выработка антиотцовских антилейкоцитарных антител до высокого уровня при проведении ЛИТ в предгестационной подготовке и во время беременности у женщин с ИПВ свидетельствуют о значимости определения уровня АОАТ, отражающего иммуномодулирующее действие процедуры аллоиммунизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кречетова Л. В., Тетруашвили Н. К., Вторушина В. В., Николаева М. А., Голубева Е. Л., Сарибегова В. А., Агаджанова А. А., Ванько Л. В. Динамика выработки антилейкоцитарных антител в течение беременности у женщин с привычным выкидышем на фоне иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2017, 9, 49–55. [Krechetova L. V., Tetruashvili N. K., Vtorushina V. V., Nikolaeva M. A., Golubeva E. L., Saribegova V. A., Agadjanova A. A., Vanko L. V. Time course of changes in the production of anti-leukocyte antibodies in pregnant women with idiopathic recurrent miscarriage during immunocytotherapy. *J Obstetrics and Gynecology*. 2017, 9, 49–55].
2. Кречетова Л. В., Николаева М. А., Ванько Л. В., Зиганшина М. М., Голубева Е. Л., Степанова Е. О., Сухих Г. Т. Оптимизация выявления антиотцовских антилейкоцитарных антител в сыворотке крови женщин с привычным невынашиванием после введения аллогенных лимфоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012, Т. 153, 5, 684–688. [Krechetova L. V., Nikolaeva M. A., Van'ko L. V., Ziganshina M. M., Golubeva E. L., Stepanova E. O., Sukhikh G. T. Optimal detection of serum antipaternal antileukocytic antibodies after injection of allogenic lymphocytes in women with habitual abortions. *J Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012, V.153, 5, 684–688].

**ANTIPATERNAL ANTI-LEUKOCYTE ANTIBODIES AS MARKERS
OF THE EFFICACY OF ALLOIMMUNIZATION IN WOMEN
WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS**

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

*E-mail: vtorushina@inbox.ru

*Federal State Budget Institution «National medical research center of obstetrics, gynecology
and Perinatology» of the Ministry of health of Russia, Moscow, Russia*

Received: 25.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

The indicator of efficacy of lymphocyte immunotherapy (LIT) in women with recurrent pregnancy loss (RPL) is the level of antipaternal anti-leukocyte antibodies (APAB) detected by method of flow cytometry. The article presents the results of determining APAB in the dynamics of pregravid preparation and pregnancy in women with RPL and pregnancy outcomes after LIT.

Key words: recurrent pregnancy loss, lymphocyte immunotherapy, antipaternal anti-leukocyte antibodies

Autors:

Vtorushina V. V., ✉ Ph.D. in medical sciences, allergist-immunologist, doctor of laboratory diagnostics in Laboratory of Clinical Immunology, Federal State Budget Institution «National medical research center of obstetrics, gynecology and Perinatology» of the Ministry of health of Russia, Moscow, Russia. **E-mail:** vtorushina@inbox.ru;

Krechetova L. V., Ph.D. in medical sciences, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal State Budget Institution «National medical research center of obstetrics, gynecology and Perinatology» of the Ministry of health of Russia, Moscow, Russia;

Tetrushvili N. K., Doctor of Medicine, Head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Federal State Budget Institution «National medical research center of obstetrics, gynecology and Perinatology» of the Ministry of health of Russia, Moscow, Russia;

Nikolaeva M. A., Doctor of Science, Leading researcher, Laboratory of Clinical Immunology, Federal State Budget Institution «National medical research center of obstetrics, gynecology and Perinatology» of the Ministry of health of Russia, Moscow, Russia.