

УДК 618.39-021.3, 618.177-089.888.11, 618.396

СЛУЧАЙ БЛАГОПОЛУЧНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ПАРЫ С ВЫСОКОЙ АНТИГЕННОЙ ИДЕНТИЧНОСТЬЮ ПО СИСТЕМЕ HLA НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДО И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

*В.В. Скрябина**, *И.В. Зарубская*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

THE CASE OF SUCCESSFUL PREGNANCY TERMINATION IN A COUPLE WITH HIGH ANTIGENIC IDENTITY BY HLA SYSTEM AGAINST THE BACKGROUND OF ADMINISTRATION OF IMMUNOMODULATORS BEFORE AND DURING PREGNANCY (CLINICAL CASE)

*V.V. Skryabina**, *I.V. Zarubskaya*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Описан случай успешного исхода беременности у пары с привычным невынашиванием на фоне высокой антигенной идентичности по системе HLA после проведения иммуномодулирующей терапии на этапе прегравидарной подготовки и при беременности без использования методов активной и пассивной иммунизации. Выбор тактики ведения больной в приведенном клиническом наблюдении основан на анализе литературы по представленной проблеме.

Ключевые слова. Привычная потеря беременности, HLA, использование иммуномодуляторов на этапе прегравидарной подготовки и при беременности.

The case of a successful termination of pregnancy in a couple with habitual noncarrying of pregnancy against the background of high antigenic identity by HLA system, who underwent the immunomodulating therapy at the stage of pregravid preparation and during pregnancy, without using the methods of active and passive immunization, is described in the paper. The choice of management tactics for this patient is based on the analysis of literature regarding the above problem.

Key words. Habitual noncarrying of pregnancy, HLA, use of immunomodulators at the stage of pregravid preparation and during pregnancy.

© Скрябина В.В., Зарубская И.В., 2017

тел. +7 (342) 244 16 81

e-mail: skryabina-vv@mail.ru

[Скрябина В.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО; Зарубская И.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО].

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание – одна из актуальных проблем современного акушерства. Особенно активно в печати обсуждают проблемы ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), на долю которого приходится от 5 до 20 % всех случаев преждевременного ее прерывания [3]. Ведущим звеном патогенеза ПНБ считают иммунологические нарушения – именно с ними связывают от 50 [4] до 80 % необъяснимых повторных выкидышей [19]. Одной из причин развития иммунологических изменений могут быть аллоиммунные нарушения – при обследовании пар с ПНБ в ранние сроки эти нарушения выявляют в 33 % случаев [24]. Именно поэтому определенный интерес представляет изучение влияния генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) на течение и исходы беременности.

Изучение влияния генов HLA-системы на репродуктивные нарушения и разработка методов коррекции таких нарушений начались в 1960 г., когда было установлено, что система HLA в целом контролирует взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужих антигенов, запуск и реализацию иммунного ответа [26]. На сегодняшний день известно, что гены, кодирующие антигены HLA-комплекса, располагаются на коротком плече 6-й хромосомы и включают в себя три класса. Гены I класса представлены двумя подгруппами Ia (в нее входят HLA-A, -B и -C) и Ib (в нее входят HLA-E, -F и -G). HLA-антигены Ia класса представлены на всех клетках организма, кроме эритроцитов. Они обеспечивают дифференциацию «своего» от «чужого» и поддержание генетической целостности организма [25]. Гены II класса – HLA-D (вклю-

чают подгруппы HLA-DR, DP, DQ A и B, DO и DN) – локализованы преимущественно на иммунокомпетентных клетках и ответственны за особенности иммунного ответа, в частности – за обеспечение иммуносупрессивных реакций. Гены III класса системы HLA контролируют синтез цитохрома P450, компонентов комплемента, белков теплового шока и интерферонов [13].

Позднее было показано, что гены HLA-системы играют важную роль в нормальном развитии беременности – обеспечивают представление антигенов плода иммунокомпетентным клеткам матери и наоборот [7, 28]. Также было установлено, что полное несоответствие HLA-генотипов благоприятно для развития беременности, а схожесть аллелей антигенов HLA увеличивает риск невынашивания [7, 30]. Исследования В.М. Сидельниковой наглядно продемонстрировали, что число идентичных HLA-генотипов в паре позволяет прогнозировать исходы беременности: при трех и четырех совпадениях привычное невынашивание имеет 100 % супружеских пар, при 2 совпадениях – 75 %, при одном – 48,3 % [16]. В дальнейшем этим же автором было показано, что определенный HLA-фенотип у женщин увеличивает вероятность ПНБ и бесплодия (наличие A19, B8; B13, B15 и DR5 антигенов – в 1,6–5,1 раза; A1, B8; A3, B15; A3, B35; A10, B18; A19, B15 – в 2,6–9,2 раза). Кроме того, наличие ряда антигенов (HLA-A2, A10, A19, B8, B15, B16, B18, B95, B40, B41), которые определяют особенности воспалительных и иммунных реакций, уменьшает шансы на благополучный исход беременности [16]. В опубликованных позднее работах были названы новые «гены привычного невынашивания» (HLA-A3, A23, A29, A9, A1, B12, B52, B7, DR7, DR3, DR1; HLA-DQA1*0501; HLA-DQB1*0301; HLA-DQA*0201) [16, 24]

и установлено, что для формирования этой патологии достаточно совпадения у супругов двух антигенов HLA-системы [11, 30].

В патогенезе ПНБ, обусловленного высокой антигенной идентичностью по системе HLA, значимыми считают увеличение содержания цитотоксичных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и снижение регуляторных Т-клеток [12]; слабое распознавание материнскими иммунокомпетентными клетками антигенов плода, высокую концентрацию воспалительных цитокинов (в частности IL-4) [2]; низкие титры блокирующих антител к отцовским антигенам HLA [14]; активацию в маточно-плацентарной области (МПО) клеток с естественной киллерной активностью, в том числе макрофагов [8].

Выявлены аллели генов HLA (A1/Bw4, Bw6/DQ α 0501, A1/DQ α 0102, DQ α 0501/DQ β 0301, B16/DQ α 0501, A2/B15, A2/DQ β 0602-8, B5/Bw4/Bw6/DQ α 0501, DR4/DQ α 0301/DQ β 0302, A19/B30/B31/B13), наличие двух и более совпадений по которым у супругов не только приводит к ПНБ, но и обуславливает развитие выраженных морфологических изменений в МПО: структурных повреждений децидуальных клеток (цитоллиз и появление отечных зон); формирование в децидуальной оболочке зон инфильтрации иммунокомпетентными клетками с появлением на отдельных участках клеток с разнокалиберной вакуольной дистрофией цитоплазмы, кариорексисом, кариолизисом и гибель децидуальных клеток с формированием множественных полостей [15].

На сегодняшний день для преодоления ПНБ у супругов на фоне высокой HLA-идентичности предложены и используются до и при беременности два метода лечения: активная иммунизация аллогенными лимфоцитами – лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) [18, 27] и пассивная иммунизация –

внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) [21]. На фоне использования обоих методов у беременных отмечают снижение активности NK-клеток в циркуляции и активности NK-клеток в месте имплантации [9]. Кроме того, проведение ЛИТ активирует лимфоциты матери, повышая их способность распознавать антигены эмбриона; повышает уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител [22, 23].

Однако с момента первого применения методов активной и пассивной иммунизации для лечения больных с ПНБ не утихают споры по поводу эффективности и целесообразности их использования в клинической практике. Попытки оценивать эффективность этих методов лечения с позиций доказательной медицины дают разнонаправленные результаты, но чаще приводят исследователей к неутешительным выводам. Обзор девяти рандомизированных исследований (1753 пациентки) установил, что применение ЛИТ и ВВИГ повышает частоту рождения детей в парах с ПНБ на 9–10 % [25]. Однако авторы Кохрейновского обзора 2014 г. [30] пришли к выводу, что ни ЛИТ, ни ВВИГ не увеличивают числа живорождений у женщин с ПНБ неясной этиологии, и сделали категоричное заключение – оба метода иммунизации являются достаточно дорогими, имеют побочные эффекты (развитие аутоиммунных нарушений, увеличение риска передачи трансмиссивных инфекций, аллергические реакции), а, следовательно, их использование нецелесообразно для лечения больных с ПНБ. Результаты многоцентрового проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного с участием 183 женщин с привычной потерей плода (92 человека с ЛИТ, 91 пациент – с плацебо), показали, что

в группе контроля эффективность лечения оказалась выше – 48 % относительно 36 % в группе лиц, получавших ЛИТ [29]. Тем не менее, учитывая отсутствие альтернативных способов терапии пациентов с высокой антигенной идентичностью по системе HLA, иммунотерапия продолжает использоваться в клинической практике. В Японии, например, этот метод применяется почти в 80 % случаев при лечении супружеских пар с ПНБ [21]. Его довольно широко и успешно используют и в России [8, 16, 19]. Нельзя не отметить, что на сегодняшний день использование методов активной и пассивной иммунизации не входит в стандарт оказания медицинской помощи женщинам с ПНБ [14], а высокая стоимость и недоступность этих методов лечения в ряде населенных пунктов существенно ограничивает их применение в широкой клинической практике.

С другой стороны, в последние годы в отдельных публикациях отмечают положительные эффекты использования иммуномодуляторов у беременных. В частности, показано, что назначение полиоксидония в первом триместре у пациенток из группы высокого пренатального риска после процедуры экстракорпорального оплодотворения приводит к нормализации уровня Т-хелперов и Т-супрессоров, к снижению числа В-лимфоцитов и титров антител (IgG и IgA), уровня эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста, а также к уменьшению в 4,5 раза процента больных с клиническими симптомами угрожающего выкидыша и плацентарными нарушениями, в 3 раза снижает вероятность рождения детей в состоянии асфиксии [10].

Одним из разрешенных к применению в любом сроке беременности иммуномодуляторов является эхинацея («Иммунал»), об-

ладающая сложным комплексным воздействием – антимикробным и противогрибковым, противовоспалительным и кортизолподобным. Она повышает активность врожденного иммунитета, системы комплемента, увеличивает синтез интерферона; обладает антиоксидантным, цитопротекторным, антитоксическим, противоаллергическим, регенерирующим, антиульцерогенным и адаптогенным действием [10]. В опытах на животных описан ее эмбриопротекторный эффект [6]. Показана эффективность применения «Иммунала» в комплексе с энтеросорбентами, препаратами с антиагрегантной активностью (никотиновой кислотой) и натрия тиосульфатом для лечения больных с ПНБ [17].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует общепринятый государственный стандарт ведения пациенток с аллоиммунными причинами невынашивания. Используемые в ряде клиник с этой целью методы лечения, несмотря на пользу от их применения у отдельных пациенток, с позиций доказательной медицины признаны неэффективными и даже небезопасными. Именно поэтому поиск альтернативных, недорогих и доступных способов терапии больных с ПНБ, обусловленным иммунными причинами и высокой антигенной идентичностью по системе HLA, является одним из перспективных направлений исследований. Назначение иммуномодуляторов у этой категории пациентов, судя по наблюдаемым эффектам этих препаратов, может оказаться весьма полезным.

Клинический случай

В качестве клинического наблюдения благополучного исхода беременности у пары с высокой антигенной идентичностью по

системе НЛА после назначения иммуномодуляторов на этапе прегравидарной подготовки и «Иммунала» при беременности приводим одну историю болезни.

Пациентка М., 26 лет, наблюдалась в женской консультации Пермского клинического центра ФМБА России в течение 6 лет. Впервые в лечебное учреждение обратилась в возрасте 20 лет с жалобами на кровянистые выделения из половых путей при положительном тесте на беременность в 2010 г. Женщина была госпитализирована в гинекологический стационар, где был диагностирован неполный самопроизвольный выкидыш в сроке 5–6 недель, по поводу чего были проведены выскабливание полости матки, антибактериальная, противовоспалительная, гемостатическая терапия. При выписке рекомендован прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и обследование на урогенитальные инфекции.

На протяжении 9 месяцев пациентка принимала КОК. При обследовании у нее были исключены урогенитальные инфекции. В 2011 г., через 3 месяца после отмены контрацептива, на фоне приема 400 мг фолиевой кислоты в сутки она вновь обратилась в консультацию с задержкой месячных и положительным тестом на беременность. При обследовании у нее была диагностирована беременность 7–8 недель, для профилактики выкидыша назначен дидрогестерон по 20 мг в сутки. Через 10 дней она снова была госпитализирована в гинекологическое отделение с кровянистыми выделениями. После УЗИ органов малого таза был установлен диагноз «неразвивающаяся беременность в сроке 6 недель», снова выполнено выскабливание полости матки и проведено противовоспалительное, антибактериальное, гемостатическое лечение. После второго не-

удачного исхода беременности женщине снова была рекомендована гормональная контрацепция. Кроме того, супругам было предложено пройти комплексное обследование. На фоне начатого обследования и погрешности в приеме КОК (в мае 2012 г.) у пациентки наступила третья беременность (диагноз был установлен на основании положительного теста на беременность и данных УЗИ), которая закончилась полным самопроизвольным выкидышем в малом сроке без выскабливания полости матки.

При обследовании проведенное в очередной раз УЗИ органов малого таза не позволило обнаружить анатомических причин ПНБ (врожденных аномалий развития матки, приобретенных анатомических дефектов – внутриматочных синехий, субмукозной миомы матки), но были выявлены признаки эндометрита.

Результаты клинических анализов патологии не выявили. В общем анализе крови от 25.01.2013 г.: гемоглобин – 134 г/л, эритроциты – $4,17 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $219 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $6,8 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 5 %, сегментоядерные нейтрофилы – 60 %, лимфоциты – 30 %, моноциты – 3 %, эозинофилы – 2 %, СОЭ – 8 мм/ч. Мазки на флору – II степень чистоты. Анализы мочи – без патологических изменений.

Нормальные показатели коагулограммы: АПТВ – 26,0 с (при лабораторной норме 25–34 с); фибриноген – 3,2 г/л (норма – 2–4 г/л); Д-димер – 350 нг FEU/мл (норма – до 500 нг FEU/мл), отсутствие антител к фосфолипидам и бета-2-гликопротеину при неотягощенном семейном и персональном гематологическом анамнезе позволили исключить наличие грубой патологии гемостаза.

При повторном обследовании у пациентки был исключен хламидиоз; получены отрицательные результаты бактериологического исследования секрета цервикального канала и обследования на *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis*. При обследовании на вирусные инфекции были выявлены высокоавидные антитела (IgG) к вирусу простого герпеса (100 %), цитомегаловирусу (93 %) и вирусу краснухи (100 %). У мужа скрининговыми тестами были исключены ВИЧ и сифилис; методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – исключено наличие в уретре ДНК вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, хламидий, трихомонад, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis et genitalium*.

При оценке гормонального статуса пациентки патологии не обнаружено (ФСГ – 6,54 мМе/мл при лабораторной норме – 2,8–14,4 мМе/мл; ЛГ – 7,8 мМе/мл, норма 1,1–11,6 мМе/мл; пролактин – 20,1 нг/мл, норма – 4,5–33,0 нг/мл; ДГЭА-сульфат – 236 мкг/дл при норме 65–380 мкг/дл; тестостерон общий – 1,13 нмоль/л при норме 0,00–4,09 нмоль/л; кортизол – 12,8 мкг/дл при норме 5–25 мкг/дл; ТТГ – 1,81 мкМе/мл при норме 0,4–4,0 мкМе/мл; Т4 свободный – 1,31 нг/дл при норме 0,89–1,76 нг/дл; прогестерон – 12,4 нг/мл, норма 0,72–17,8 нг/мл), что позволило исключить эндокринные причины невынашивания беременности.

При обследовании генетиком у обоих супругов был определен нормальный кариотип (муж 46, XY; жена 46, XX), что при неотягощенном семейном анамнезе, отсутствии профессиональных вредностей и молодом возрасте (24 и 25 лет) позволило исключить генетические причины невынашивания.

Проведенное методом ПЦР HLA-типирование (таблица) выявило совпадение по

двум антигенам, а также позволило обнаружить наличие трех прогностически неблагоприятных в плане вынашивания беременности аллелей – HLA-DQ A1*0501, HLA-DQ B1*0301, HLA-DQA*0201 [19] – и двух аллелей, увеличивающих риск развития тяжелых морфологических изменений в МПО (DQ α 0501, DQ β 0301) [14]. Полученные результаты были расценены как основная причина невынашивания беременности.

Результаты HLA-типирования супругов

Название теста	Результат жены	Результат мужа
Типирование генов HLA2 класса локус DRB1	07,11 (05)	12 (05), 12 (05)
Типирование генов HLA2 класса локус DQA1	0201, 0501	0501, 0501
Типирование генов HLA2 класса локус DQB1	0303, 0301	0301, 0301

После третьего выкидыша и полученных результатов обследования пациентке были объяснены возможные причины ПНБ, предложено проконсультироваться в республиканских или краевых научно-исследовательских институтах, от чего женщина отказалась, мотивируя свой отказ ограниченными материальными возможностями. Тогда ей, учитывая анамнез и выявленные УЗ-признаки эндометрита, в течение 6 месяцев с перерывами были проведены курсы комплексного противовоспалительного и иммунокорректирующего лечения (полиоксидоний, галавит, деринат; тиосульфат натрия; никотиновая кислота; лазерное облучение крови; гирудотерапия), а затем – санаторно-курортное лечение, включающее озонотерапию и физиолечение аппаратом «АндроГин». Она была проконсультирована клиническим психологом, который назначил ей на 3 месяца растительный антидепрессант (гелариум гиперикум). За три месяца до планируемой беременности ей были назначены

фолиевая кислота (400 мкг/сутки) и калия йодид (200 мкг/в сутки).

Через год после последнего выкидыша (в июле 2013 г.) наступила очередная беременность, с ранних сроков которой пациентка получала дидрогестерон по 20 мг/сутки (он был отменен в 22 недели). Кроме того, с согласия пациентки ей были назначены курсами по 30 дней сразу, с 15 и с 28 недель «Иммунал» по 1/2 дозозметрической пипетки 2 раза в день; никотиновая кислота по 50 мг 3 раза в сутки; в 4–5 недель дополнительно к этому «Актовегин» по 400 мг 1 раз в день внутривенно – всего 4 раза. На ранних сроках беременность осложнилась выкидышем, по поводу чего женщина была госпитализирована, к лечению дополнительно на 3 дня была добавлена транексамовая кислота. После выписки из стационара беременность прогрессировала. В дальнейшем обследование пациентки проводилось в соответствии с существующими стандартами, а беременность протекала без особенностей и осложнений. В марте 2014 г. в сроке 40 недель пациентка самостоятельно родила здорового мальчика весом 3 кг 270 г, длиной 52 см.

Через 9 месяцев, в январе 2015 г., на фоне лактационной аменореи наступила следующая беременность. Женщина самостоятельно начала принимать поливитамины, а также «Иммунал» и никотиновую кислоту, которые продолжила принимать в течение 30 дней; курсы повторила с 16 и 28 недель. С 13 недель она встала на диспансерный учет по поводу беременности. В 15 недель, на фоне сильного стресса (смерть близкого родственника) у нее появились боли в животе, после чего к лечению был добавлен дидрогестерон по 20 мг/сутки, который отменили в 20 недель; кроме того, препараты

магния («Магне В₆») и растительные седативные препараты (экстракт пустырника) на 30 дней. При второй беременности были диагностированы варикозная болезнь вен нижних конечностей (сосудистым хирургом рекомендован прием диосмина, 600 мг/сут, в течение 30 дней, ношение компрессионного трикотажа и ЛФК); в 32–33 недели – кандидозный вульвовагинит (проведена местная санация пимафуцином). В 40 недель пациентка самостоятельно родила второго мальчика весом 3 кг 370 г, длиной 52 см.

Таким образом, авторы наблюдали у пациентки с тремя неудачными исходами беременности в ранние сроки из пары с высокой антигенной идентичностью по системе HLA при неэффективности стандартно назначаемой пациентам с ПНБ терапии гестагенами два благополучных исхода беременности после проведения иммуномодулирующей терапии на этапе прегравидарной подготовки и «Иммунала» при беременности без использования методов активной и пассивной иммунизации. Безусловно, оценка эффективности применения иммуномодуляторов у этой категории пациентов требует дальнейшего исследования, а изучение механизмов их действия – более детального анализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии женщин с привычным невынашиванием беременности. Русский медицинский журнал 2003; 1: 3–6.
2. Айратетов Д.Ю. Иммунная и иммуногенетическая причины ранних репродуктивных потерь. Врач 2013; 7: 5–7.
3. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих,

В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 1088.

4. *Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В.* Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология* 2014; 12: 10–14.

5. *Беспалова О. Н., Аганаева О.А.* Ранние эмбриональные потери при HLA-совместимости супругов. *Журнал акушерства и женских болезней* 2015; 3 (LXIV): 69–80.

6. *Вавилова О.* «Ксидифон» и «Иммунал» – стимуляторы эмбрионального развития птицы. *Птицеводство* 2009; 11: 18–21.

7. *Говалло В.И.* Иммунология репродукции. М.: Медицина 1987; 304.

8. *Говалло В.И., Сидельникова В.М.* Иммунизация беременных женщин аллогенными лимфоцитами мужа как метод профилактики самопроизвольного выкидыша. *Акушерство и гинекология* 1983; 2: 25–26.

9. *Дьяконов С.А.* Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения (иммунологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 28.

10. *Зайков С.В.* Перспективы применения иммуномодулятора иммунал при заболеваниях органов дыхания. *Новости медицины и фармации* 2007; 18 (225), available at: <http://www.mif-ua.com>.

11. *Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В.* Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем. *Акушерство и гинекология* 2014; 10: 27–32.

12. *Макарченко О.С., Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушкова О.А., Шаталина И.В., Симонова Т.А., Филипенко М.Л., Глушков А.Н., Крюков П.М.* Роль генов иммунной презентации и иммунной регуляции в формировании потерь плода. *Мать и дитя в Кузбассе* 2008; 3 (34): 13–20.

13. *Моджил Р.Д.* Иммуногенетика взаимодействий «мать – плод». Иммуногенетика человека. М.: Мир 1994; 1: 81–103.

14. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): Приказ МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 года, available at: <http://base.garant.ru/70352632/>.

15. *Полякова А.А., Милованов А.П.* Клинические и морфологические аспекты неразвивающейся беременности при наличии сходных HLA-аллелей в супружеской паре. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация* 2011; 4 (99): 160–165.

16. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х 2000; 304.

17. *Скрябина В.В.* Способ лечения больных с привычным невынашиванием беременности в первом триместре беременности: патент RU 2010151739 Рос. Федерация; заявл. 16.12.2010, опубл. 10.06.12. Бюл. № 16.

18. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Иммунология беременности. М.: Изд-во Рос. акад. наук 2003; 400.

19. *Тетруашвили Н.К.* Терапия при привычном раннем выкидыше, обусловленном иммунологическими нарушениями. *Врач* 2008; 6: 67–69.

20. *Щербина Н.А., Лазуренко В.В., Пасиешвили Н.М., Антонян М.И.* Профилактика перинатальных осложнений у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Международный медицинский журнал* 2014; 1: 44–50.

21. *Aoki K., Kajijura S., Matsumoto Y.* Preconceptual natural killer cell activation as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 135: 1340–1342.

22. Beer A.E., Kwak J. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Clin Immunol* 1996; 15: 30–39.
23. Cauchi M.N., Lim D., Kloss Y.M., Pepperell R.J. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells-controlled trial. *American Journal of Reproductive Immunology* 1991; 25: 16–17.
24. Clark A.D., Coulam C., Daya S., Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatment. *Human Reproduction Update* 2011; 7: 501–511.
25. Hunt J., Petroff M., McIntire R., Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *The FASEB Journal* 2005; 19 (7): 681–693.
26. Klein J., Sato A. The HLA system. First of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343 (10): 702–709.
27. Kwak J., Gilman-Sachs A., Beaman K., Beer A. Autoantibodies in women with primary recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 15–31.
28. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol* 2002; 6 (21): 471–495.
29. Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? *J Nippon Med Sch* 2004; 71 (5): 308–313.
30. Wong L.F., Porter T.F., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD000112.

Материал поступил в редакцию 06.05.2017