



## РАННИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ПОТЕРИ ПРИ HLA СОВМЕСТИМОСТИ СУПРУГОВ

© А. О. Агнаева<sup>1</sup>, О. Н. Беспалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

■ Несмотря на успехи в области репродуктивной медицины, невынашивание остается самым частым осложнением беременности. В то время как большинство самопроизвольных выкидышей (50–75 %) являются спорадическими и не повторяются, 2–5 % супружеских пар сталкиваются с повторными потерями беременности. За прерыванием уже наступивших беременностей в естественном цикле и в программах ВРТ стоит множество разнообразных причин. Иммунологические причины занимают одно из ведущих мест. Роль HLA-системы в нарушении репродуктивной функции и методы их коррекции изучаются с начала 1960-х годов. Большое количество работ посвящено данной тематике. Однако до сих пор остается дискуссионным вопрос «может ли иммунизация (активная или пассивная) повысить частоту наступления беременности и родов у женщин с ПНБ и многократными имплантационными потерями в циклах ВРТ?»

■ **Ключевые слова:** привычная потеря беременности; HLA; лимфоцитоиммунотерапия; внутривенное введение иммуноглобулинов.

## EARLY EMBRYONIC LOSSES AT HLA COMPATIBILITY IN MARRIED COUPLES

© А. О. Agnayeva<sup>1</sup>, O. N. Bepalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>I. P. Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Russia

■ Despite achievements in area of reproductive medicine, recurrent pregnancy loss (RPL) remains the most frequent complication of pregnancy. While the majority of spontaneous abortions (50–75 %) are sporadic and don't repeat, 2–5 % of couples face problem of repeated pregnancy losses. There is a set of various reasons of such situation. The immunological reasons occupy one of the leading places. Role of HLA system in reproductive failure and methods of their correction are studied since the beginning of the 1960th. A large number of works is devoted to this subject. However still there is a controversial issue: “does the immunization (active or passive) increase the frequency of pregnancy approach and childbirth in women with RPL and repeated implantation losses in ART cycles?”

■ **Key words:** recurrent pregnancy loss; HLA; leukocyte immunotherapy; intravenous immunoglobulin; IVIg.

Несмотря на успехи в области репродуктивной медицины, невынашивание остается самым частым осложнением беременности. Около 15 % женщин сталкивается с этой проблемой [24]. Максимальное число прерываний беременности (81 %) происходит в I триместре, причем 38 % из них в первые 7–8 недель. Большинство самопроизвольных выкидышей (50–75 %) являются спорадическими и не повторяются, однако у 2–5 % супружеских пар наблюдаются повторные потери беременности [1, 9, 14, 24].

Этиология самопроизвольного прерывания беременностей, наступивших как в естественном цикле, так и в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) разнообразна. Вклад различных причин во многом зависит от сроков гестации. К основным причинам невынашивания беременности (НБ) в ранние сроки относят генетические и иммунологические.

Иммунологические факторы занимают одно из ведущих мест в развитии НБ, частота их колеблется от 5 до 44 %. По данным Агаджановой А. А. (2003), около 80 % всех ранее необъяснимых случаев повторных выкидышей связано с иммунологическими нарушениями во взаимоотношениях между матерью и плодом [2].

История иммунологии насчитывает около 150 лет. После открытия Л. Пастера (1881) и теоретического обоснования им иммунизации иммунология как наука начала бурно развиваться. У истоков репродуктивной иммунологии лежат исследования английского ученого П. Медавара и чешского М. Гашека (1953). В их работах впервые иммунитет рассматривался как реакция, направленная на дифференциацию «своего» от «чужого» и поддержание генетической целостности организма. Были высказаны предположения, а затем и доказаны экспериментально, явления иммунологической толерантности [48].

Иммунологическая толерантность — это распознавание «чужого» и специфическая терпимость к нему, тогда как иммунитет — распознавание «чужого» и нетерпимость к нему.

А. Veer et J. Kwak (2000) в своих работах выделяют 5 категорий иммунных нарушений, являющихся причиной НБ, неудач ЭКО и идиопатического бесплодия в супружеских парах:

1. Совместимость супругов по антигенам системы главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigen — HLA) ведет к неэффективному «камуфляжу» плаценты и делает ее доступной к иммунной атаке со стороны материнского организма. Система HLA контролирует взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и в целом обеспечивает выживание человека как вида.
2. Антифосфолипидный синдром (АФС), связанный с циркуляцией антифосфолипидных антител. Частота АФС среди пациенток с привычным невынашиванием составляет 27–42%. Известно, что риск АФС повышается на 15% с каждым последующим выкидышем. Таким образом, АФС является не только причиной, но и осложнением НБ.
3. Наличие антинуклеарных, антигистоновых антител, на долю которых приходится 22% повторных выкидышей иммунного генеза и около 50% бесплодия и неудач ЭКО.
4. Наличие антиспермальных антител, образующихся как у мужчин, так и у женщин. Эта патология встречается у 10% супружеских пар с привычной потерей плода и бесплодием.
5. Тяжелая иммунологическая патология с нарушением процесса имплантации является причиной неудач ЭКО у 45% женщин. В этой категории выделяют варианты:
  - Увеличение содержания в крови естественных киллеров CD56+ свыше 12%. Известно, что при повышении CD56+ выше 18% всегда происходит гибель эмбриона.
  - Активация CD19+CD5+-клеток. Уровень свыше 10% считается патологическим. Основное значение этих клеток связано с продукцией антител к гормонам.
  - Высокое содержание клеток CD19+CD5+, которые продуцируют антитела к нейротрансмиттерам, включая серотонин, эндорфины и энкефалины. Эти антитела вызывают резистентность яичников к стимуляции, влияют на развитие эндометрия, снижают кровообращение в матке во время имплантации.

Иммунологические нарушения при беременности могут быть аллоиммунными и аутоиммунными и входить в комплекс НБ. Если аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, то при аллоиммунных нарушениях иммунный ответ направлен против чужеродных антигенов плода отцовского происхождения. Наличие отцовских антигенов у плода позволяет рассматривать его как аллотрансплантат по отношению к материнскому организму.

К аллоиммунным нарушениям относят:

- наличие у супругов повышенного количества (более 2) общих антигенов HLA-системы;
- низкий уровень блокирующих факторов в сыворотке матери;
- повышенное содержание естественных киллерных клеток (NK-клеток CD56+, CD16+) в эндометрии, в децидуальной ткани и периферической крови матери во время беременности;
- высокие уровни ряда цитокинов, в частности гамма-интерферона, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 и -2 в эндометрии и сыворотке крови.

Частота аллоиммунных нарушений при привычной потере плода на ранних сроках достигает 33% [4, 16].

Годом открытия главной системы тканевой совместимости человека считают 1958 год, в который французский иммунолог Жан Доссе открыл первый антиген, обозначенный Мас (современное обозначение HLA-A2).

Интенсивному развитию научных работ в этом направлении способствовали в значительной мере Международные рабочие совещания по совместимости тканей (International Histocompatibility and Immunogenetics Workshop Conference, IHWS). Впервые это произошло в 1964 году и было организовано американским иммунологом, «отцом IHWS», Бернардом Эймсом [45, 49].

За 50 лет исследований были получены ответы на многие вопросы, касающиеся строения и функций системы HLA. Гены, кодирующие антигены комплекса HLA, располагаются на коротком плече 6 хромосомы и включают в себя 3 класса (рис. 1).

Гены I класса поделены на две подгруппы:

- класс Ia — к которому относятся *HLA-A, -B и -C*;
- класс Ib — *HLA-E, -F и -G*.

HLA-гены Ia и Ib класса значительно отличаются между собой: первые являются высокополиморфными, с большим количеством аллельных вариантов, а последние наоборот. HLA-антигены Ia класса присущи всем клеткам организма, кроме эритроцитов [28, 33, 47].

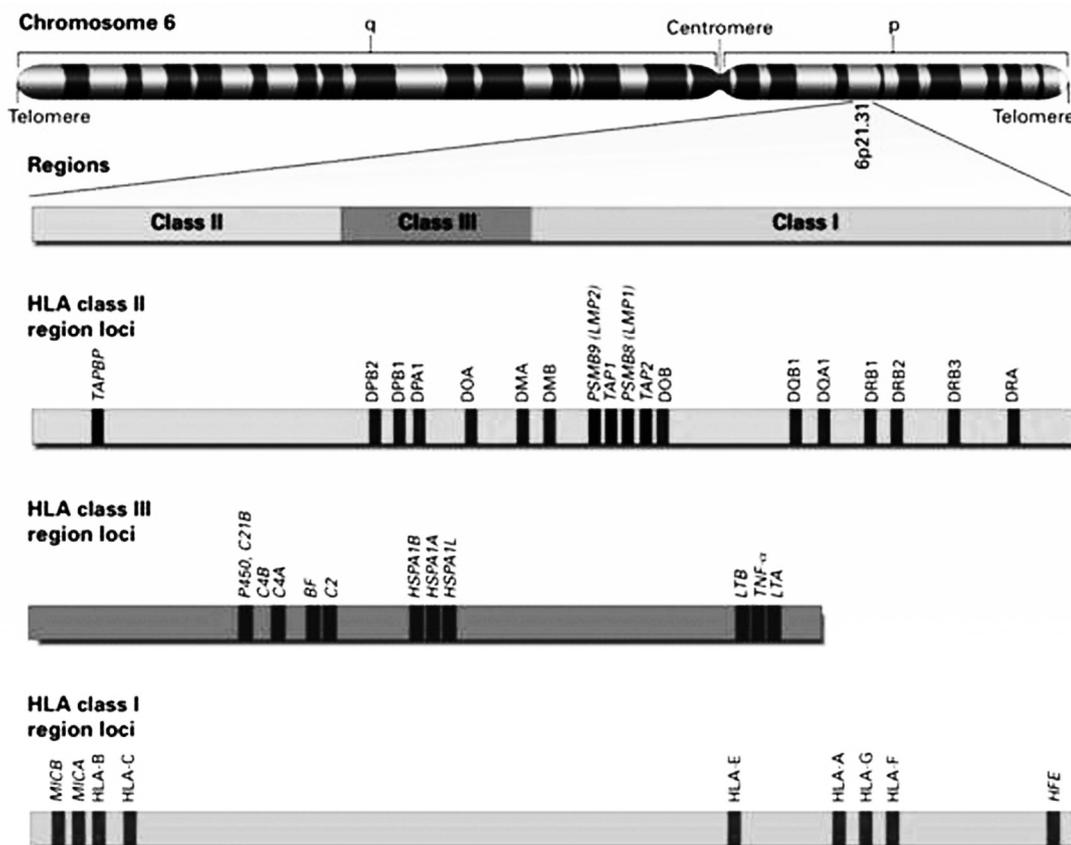


Рис. 1. Локализация и строение HLA-комплекса на хромосоме 6. Комплекс условно поделен на 3 региона: I, II и III. Каждый из них содержит многочисленные локусы (гены). Из 1-го и 2-го классов изображены только экспрессируемые гены. Гены 3-го класса абсолютно не схожи структурно и функционально с предыдущими двумя. BF обозначает фактор комплемента B; C2, C4B, C4A — компоненты комплемента C2, 4B, 4A соответственно; HFE — гемохроматоз; HSP — белки теплового шока; LMP — большая многофункциональная протеаза; LTA и LTB — лимфотоксины A и B; PSM8 и 9 — протеасомы B8 и 9 соответственно (J.Klein, 2000)

Гены 2 класса — это HLA-D, включает HLA-DR, DP, DQ (A и B), DO и DN. Полагают, что внутри HLA-D представлены гены иммунного ответа (Immune response, Ir) человека и субстанции, контролирующие супрессорный иммунный ответ. Антигены HLA II класса преимущественно локализованы на иммунокомпетентных клетках. В таблице 1 схематически изображены основные отличия молекул HLA 1-го и 2-го классов [28].

Регион *класса III* системы HLA состоит из генов, которые вовлечены в реакции иммунологических взаимоотношений, принимают участие в процессах воспаления и содержат аллели компонентов комплемента C2, C4 и Bf (пропердиновый фактор), а также TNF и ряда изоферментов.

Особого внимания заслуживает локус *HLA-G*. HLA-G — это неклассическая молекула I класса главного комплекса гистосовместимости. Главные четыре признака, которые отличают HLA-G от остальных молекул HLA I класса — это ограниченное распространение в тканях,

низкий уровень полиморфизма, наличие 7 различных изоформ молекулы, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга, а также способность оказывать супрессивное действие на иммунокомпетентные клетки. Прошло более 40 лет с тех пор, как было впервые обнаружено, что клетки вневорсинчатого трофобласта несут на себе уникальную модель этой молекулы [28]. Тогда же, появились предположения, что HLA-G может играть ключевую роль в предотвращении распознавания трофобласта как чужеродного. В настоящее время известно, что основной задачей HLA-G является регуляция секреции цитокинов клетками иммунной системы, для того чтобы контролировать процессы инвазии трофобласта и поддерживать местные иммуносупрессивные реакции [28].

В 1967 году, на 3-м IHWS впервые было доложено о возможной ассоциации антигенов HLA с различными заболеваниями. Так, Amiel J. (1967) обнаружил, что у больных лимфомой Ходжкина HLA-4C встречается чаще (51%), чем у здоро-

Таблица 1

## Основные отличия молекул HLA I и II классов

Свойства	HLA I класс	HLA II класс
Распространение в тканях	Все ядродержащие клетки	Только антигенпрезентирующие клетки (моноциты, В-клетки, клетки Лангерганса), эпителий тимуса, некоторые Т-клетки
Функция	Представление антигенов для CD8+ Т-клеток; лиганды для рецепторов NK-клеток	Презентация антигенов для CD4+ Т-клеток
Структура цепи гетеродимера	45 кД — альфа-цепь 12 кД — бета-2 микроглобулин	34 кД — альфа-цепь 28 кД — бета-цепь

вых людей (27%) [19]. Цифры были не очень убедительны, однако после этого сообщения началась «охота» на HLA-ассоциированные заболевания.

Результаты не заставили долго ждать. В 1973 году Brewerton et al. сообщили о связи *HLA-B27* с анкилозирующим спондилоартритом [45, 49]. Становилось понятно, что носительство определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости значительно повышает вероятность некоторых заболеваний, что свидетельствует о генетически детерминированной предрасположенности к возникновению той или иной патологии. Впоследствии это было не раз

доказано. Идиопатический гемохроматоз, различные артриты, сахарный диабет 1-го типа, некоторые заболевания щитовидной железы, миастении — вот лишь небольшой список заболеваний, связь которых доказана с вариантами антигенов HLA-системы.

Ассоциация системы HLA с репродуктивной патологией в последние годы изучается особенно интенсивно (табл. 2). Например, по данным Beer A. (2000), у 86,5% пациенток с антифосфолипидным синдромом определяется *HLA DQ4*; а при наличии аллеля *DQ A0201* у мужчин из пар с НБ — в 50% беременность у супруги заканчивалась анэмбрионией.

Таблица 2

## Ассоциация различных антигенов HLA-комплекса с патологией репродуктивной системы

Заболевание	Антигены	Исследователи
Привычное невынашивание беременности	HLA-A3 A23 A29 A9 A1 B12 B52 B7 DR7 DR3 DR1  HLA-DQA1*0501 HLA-DQB1*0301 HLA-DQA*0201 (совпадения по 2 и более локусам)	Иозефсон С. А., 1999 Шахгулян Я. Л., 2004 Алексеев Л. П., 2004 Тетруашвили Н. К., 2006 Christiansen O., 1994 Wang X., 2004 Beer A., 2000
Перенашивание беременности	HLA-A2 A11 B8 B40 DR6	Гордеева Л. А., 2004 Алексеев Л. П., 2004
Эндометрит рожениц	HLA-A1 A3 A9 A10 B5 B7 B17	Анохова Л. И., 1999
Эндометриоз	HLA-A28 A32 B5 B16 B37 B41 B44 B61	Целюба Е. А., 2005
Миома матки	HLA-B8 B22 A28 sHLA II sHLA-DR	Исанбаева Л. М., 2012 Янченко О. С., 2012
Гестоз	HLA-A3 A10 B5 B7 B27 DR2 DR3 Гаплотипы: A3B5DR2 A10B7DR1 HLA-G3 14 b.p.ins/del. 3UTR HLA-DQB1 HLA-DPB1 HLA-DRB1*03*04*07 HLA-DQA1*0103*0102*0201 HLA-DQB1*02010502 HLA-DR4	Загородняя Э. Д., 1992  Dausset E., Carosella Ph., 2002 Hylenius S., 2004 Honda K., Takakuwa K., 2003 Нурутдинова Р. А., Мурашко Л. Е. Сухих Г. Т., 2006  Wilton A., 1990
СПКЯ	HLA-A11 A31 B54 HLA-A11 HLA-DRB1*0403	Kim J., Hwang K., 2011 Kaibe M., Takakuwa K., 2006

Исследования, свидетельствующие о том, что антигены главного комплекса гистосовместимости могут влиять на развитие плода, течение и исход беременности, были начаты в 1960-х годах. В этот период получены данные о том, что детей, унаследовавших от отца антигены HLA отличные от материнских («гистонесовместимая» беременность), рождалось достоверно больше [22, 23, 33]. В работах, проведенных в 1970-х годах, было

показано большое число совпадений антигенов HLA-системы в парах не только с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), но и при перенашивании [33, 49].

Согласно данным Серовой Л. Д. (1998), совместимость супругов по 3 и более антигенам HLA системы повышает риск НБ и бесплодия почти в 100% [13]. Многочисленные исследования показали, что HLA-генотипы: DRB1\*03\-,

Таблица 3

#### Результаты исследований супружеских пар с репродуктивными потерями и HLA-совместимостью

Год	Страна	Автор исследования	Количество пациентов	Особенности дизайна исследования	Результаты	Примечания
1977	Израиль	Komlos et al.	79 пар	Пары с ПНБ	Положительный	Серологический метод HLA-A HLA-B
1992	Япония	Takakuwa et al.	44 пары	Пары с ПНБ	Отрицательный	HLA-DQ и DR аллели, ДНК-основанный метод
1993	США	C. Ober et al.	58 пар	Пары с ПНБ	Положительный	HLA-DQ, метод ПЦР гибридизации единичными олигонуклеотидными пробами
1994	США	HO H-N et al.	76 пар	St I. Перед ЭКО и ПЭ	Положительный	По HLA-DQ
1996	Италия	Sbracia et al.	87 пар	57 — ПНБ, 30 — контроль	Положительный по DR	Оценивали HLA-A, -B, -DR
1997	США	Wagenknecht et al.	40 пар	Пары с ПНБ	Отрицательный	HLA-DQ и DR аллели, ДНК-основанный метод
1997	США	C. Ober et al.	Более 1000	Мета-анализ	Положительный только в половине исследований	30 работ с конца 1970-х до середины 1990-х
1998	Италия	Creus et al.	100 пар	50 пар с 3 неудачами ЭКО и 50 пар с первой удачной попыткой	Положительный	Совпадение по 2 антигенам HLA и более
	США	Wenk R., Boughman J.	2569	Здоровые родители и их дети	Отрицательный	Совпадения у родителей встречались часто, дети гомозиготы тоже
1999	Дания	Christiansen et al.	18 исследований	Мета-анализ	Положительный по DR1	Женщины с ПНБ; оценивались DR1 и DR3
	США	C. Ober et al.	71	40 абортусов и 31 новорожденный из пар с ПНБ на HLA-DQA1 HLA-DQB1	Положительный	По HLA-DQA1
2008	РФ	Тетруашвили Н. К.	230 пар	HLA-A, B, C; HLA-DQA1, DQB1	Положительный	Чаще выявлены B35, DQA1*0501; DQB1*0301, 0102
2010	РФ	Велиева Э. Э	168 пар с ПНБ и неудачами ЭКО	HLA-A, -B, -C; HLA-DRB1 -DQB1, -DQA1	Положительный	У женщин чаще выявлены A24, DRB1*11; у мужчин — B60, DRB1*12 DQB1*0602 часто как у женщин, так и у мужчин
2013	Нидерланды	Lashley et al.	17 исследований	Мета-анализ	Отрицательный	Слишком разные критерии включения в отдельных исследованиях

Положительный результат — частота совпадений антигенов системы HLA II класса статистически достоверно больше. Отрицательный результат — частота совпадений антигенов системы HLA II класса достоверно меньше

DRB1 04\-, DQA1 0402\-, DQB1 0604\0605, DQB1 0501\0502 у матери являются факторами риска развития НБ (Нурутдинова Р.А., Мурашко Л.Е., Сухих Г.Т., 2006). В наших исследованиях установлено повышение частоты совпадений по 2 и более локусам системы HLA II в группе супругов как с одним выкидышем, так и с повторными. Согласно коэффициенту соотношения шансов риск ПНБ у пар, совпадающих по 2 локусам, повышен в 3,5 раза [5, 6].

Существует большое количество работ, посвященных ПНБ и совпадению супругов по антигенам системы HLA I и II класса. Сначала они носили ретроспективный характер, их результаты свидетельствовали, что в парах с ПНБ совпадения по HLA-антигенам встречались чаще, чем в контроле [34]. Однако в более поздних работах были представлены уже противоположные результаты. Так, С. Ober et K. Van der Ven (1997), проанализировав более 30 научных трудов, проведенных с конца 1970-х до середины 1990-х годов, обнаружили, что только в половине этих исследований было достоверное повышение частоты совпадений по антигенам HLA в парах с ПНБ по сравнению с контролем. Указанные расхождения, по мнению ученых, могли быть связаны с небольшим объемом выборок и разным дизайном исследований, касающихся условий отбора фертильных пар и пар с повторными выкидышами [22, 39, 40]. Эти исследования различались также по методу типирования и набору изученных антигенов.

В первых работах использовалось серологическое определение антигенов HLA, которое зависело и от качества реагента и от техники выделения клеток. В больших мультицентровых исследованиях сообщалось о том, что при сравнении методов диагностики антигенов HLA-DR-локуса более 25% результатов, полученных серологическим способом, не подтверждались методом *DNA-restriction fragment length polymorphism*.

В других работах, где использовалась ДНК-диагностика не было обнаружено достоверного повышения совпадений по 2 локусам, *HLA-DR* и *HLA-DQ*, в парах с ПНБ. Однако в своем исследовании С. Ober (1993) показала высокую частоту *HLA-DQ*-совпадений у супругов с ПНБ, используя в своих работах метод *PCR single-specific oligonucleotide probe hybridization* [22, 34, 45].

В работах 1990-х годов установлена статистически значимая связь между привычной потерей плода и *HLA-DR* антигеном (серологические варианты *DR1* и *DR3*). Так, в 1999 году Christiansen et al. провели метаанализ 18 контролируемых рандомизированных исследований, в которых оценивалась частота антигенов *DR1* и *DR3* у женщин

с ПНБ. Авторы обнаружили, что наличие *HLA-DR1*-антигена у матери повышает риски привычной потери плода [22].

Sbracia et al. (1996) в проспективном исследовании оценивали репродуктивные исходы у 57 пар с ПНБ в анамнезе, по сравнению с контролем (30 пар) на протяжении 3 лет, на основании серологического анализа экспрессии *HLA-A*, *-B*, *-DR*-антигенов. В результате наблюдения в парах с неудачными исходами беременности достоверно чаще супруги совпадали по *HLA-DR*-антигенам по сравнению с контролем и с теми парами, у которых беременность закончилась родами. В парах с НБ значительно чаще диагностировался гаплотип *HLA-B44/DR5*. В данной работе не учитывали, что пары получали различные виды сохраняющей и иммунотерапии, а также психологической помощи [22].

Основным способом определения иммунологической совместимости бесплодных пар, проходящих циклы ВРТ, является анализ совпадений по антигенам HLA. За последние 20 лет проведено более 30 исследований, посвященных данной проблеме. Так, Но Н.-N. et al. (1994) исследовали локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DQ* и *HLA-DR* у 76 супружеских пар с идиопатическим бесплодием перед вступлением в протокол ВРТ. У 36 пар с неудачами ЭКО установлена достоверно высокая частота совпадений по локусу *HLA-DQ* по сравнению с парами, где беременность наступила. В 1998 году Creus M. et al. сравнивали 50 бесплодных пар с 3 и более неудачными циклами ЭКО при переносе  $\leq 2$  эмбрионов и 50 бесплодных пар, у которых после 1 цикла ЭКО наступила беременность. Было установлено, что в парах с 3 и более имплантационными потерями достоверно чаще супруги совпадали по 2 и более антигенам HLA [22, 26, 27].

В работе R. Wenk et J. Boughman (1989) проведено типирование антигенов HLA-A и HLA-B у 2569 здоровых родителей и их детей. Было обнаружено, что совпадение по антигенам HLA системы родителей не приводит к повышению частоты рождения детей, гистосовместимых с матерью. С. Ober et al. (1997) исследовали аллели *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* у 40 спонтанных абортусов и 31 новорожденного из пар с ПНБ. В результате достоверно большее количество пар с повторными потерями плода совпадали между собой по аллелям *HLA-DQA1* по сравнению с фертильным контролем [22, 41].

В 2013 году в Нидерландах проведен метаанализ 17 контролируемых исследований. На основании статистического анализа клинических и генетических данных не удалось однозначно подтвердить или опровергнуть влияние антигенов

HLA II класса на исходы беременности. Это связано, по мнению авторов, в первую очередь, с различными критериями включения в обследуемые группы, а также использованием разных методов исследования [36].

Особый интерес вызывает серия работ, посвященных изучению полиморфизма HLA-G-гена в парах с ПНБ. Предполагается, что этот антиген играет важную роль в обеспечении иммунной толерантности матери к плоду. Так, у женщин с 3 самопроизвольными выкидышами в анамнезе встречается в 2 раза чаще аллель 010103 гена HLA-G по сравнению с контролем. Установлена также ассоциация аллелей 0105N и 0104N гена HLA-G у пациенток с 2 и особенно с 5 выкидышами в анамнезе. Достоверная ассоциация с ПНБ отмечена и для 14-bp полиморфизма гена HLA-G [30, 42].

### Лечение и профилактика

На сегодняшний день в качестве преодоления HLA-идентичности супругов применяется активная иммунизация аллогенными лимфоцитами — лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ). Метод этот был впервые разработан и предложен Beer et al. (1970–1978). После первых публикаций в мире последовали масштабные исследования на данную тему. В 1983 году в СССР впервые использовали метод иммунизации беременных женщин аллогенными лимфоцитами мужа для профилактики самопроизвольных выкидышей [7]. Говалло В. И. предложил «приучать» организм матери к биологически чуждым клеткам отца — сначала имплантацией кусочка его кожи, затем метод был усовершенствован и женщине стали вводить лимфоциты, полученные из крови мужа либо донора. Спустя почти 20 лет был получен патент на эту методику [15, 49].

В последние годы у пациенток с ПНБ, бесплодием и наличием аллоиммунных факторов (высокий уровень НК-клеток) внедрен метод пассивной иммунизации — внутривенное введение иммуноглобулинов (IVIg) во время беременности. Этот метод основан на подавлении активности системных НК-клеток [35], а также снижении их активности на местном уровне на участке имплантации, снижая риски потери беременности [20].

С момента первого использования методов активной и пассивной иммунизации в качестве терапии ПНБ дискуссия по поводу эффективности и «законности» применения этих методов не прекращается. Большое количество исследований по всему миру проводится с одной целью — может ли иммунизация (активная или пассивная) повысить частоту наступления беременности

и родов у женщин с повторными потерями плода и многократными имплантационными потерями в циклах ВРТ? Несмотря на большой список исследований, уже проведенных различными группами авторов, ответ на этот вопрос звучит по-разному. Разногласия возникают на всех этапах анализа, начиная от критериев отбора пациентов до интерпретации полученных данных. В таблице 4 объединены результаты научных работ, проведенных за 30 лет.

Самое первое рандомизированное исследование было организовано Mowbraw et al. (1985) в Великобритании. Авторы пришли к выводу, что иммунизация женщин лимфоцитами мужа является эффективным методом терапии ПНБ. Однако в работах других исследователей (Christiansen O., 1992, German, 1994; Clark D., 1997) эффективность применения метода иммунизации ЛИТ/IVIg у пациенток с ПНБ была сомнительной. Cauchi M.N. et al. (1991) наблюдали даже отрицательный результат, т. е. у пациенток с иммунизацией частота наступления беременности была меньше, чем в группе контроля. Для того чтобы разобраться в этих разногласиях, в 1994 году ASRM организовала рабочую группу по изучению вопросов иммунотерапии при ПНБ (Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialist Group). Данные девяти рандомизированных исследований (1753 пациентки) были проанализированы двумя независимыми группами экспертов. Когда итоги метаанализа были подведены, оказалось, что ЛИТ/IVIg повышает частоту рождения детей в парах с ПНБ на 9–10% по сравнению с контролем. При этом C. Ober (1999) публикует данные своего многоцентрового, проспективного, двойного-слепого исследования 183 женщин, в котором одна группа получала ЛИТ (n=92), а вторая — плацебо (n=91). Вывод удивил многих: иммуноцитотерапия неэффективна в лечении привычной потери плода. В группе контроля эффективность лечения составила 48%, а в группе получавших ЛИТ всего 36%.

В 2007 году публикуется Cochrane обзор [43]. В него вошли 20 рандомизированных, контролируемых исследований, все, кроме одного, двойные-слепые. При выборе исследований учитывались критерии отбора пациенток: 3 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе, наличие не более одного живого ребенка, нормальный кариотип родителей, отсутствие АФА, исключены другие причины потери плода, такие как анатомические, гормональные, также исключены другие методы терапии ПНБ. Женщины получали либо иммуноцитотерапию лимфоцитами мужа, либо донора, либо внутривенное введение иммуноглобулинов. В группе контроля — плацебо или отсутствова-

Таблица 4

## Результаты исследований супружеских пар с репродуктивными потерями, получавших иммунотерапию

Год	Страна	Автор исследования	Количество пациентов	Особенности дизайна исследования	Результаты
Лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ)					
1991	Австралия	Cauchi et al. (as Mowbraw 1984)	46 пар	Контролируемое исследование	Отрицательный
1994	Дания	Christiansen O. (RMITG)	93 женщины	Проспективное, рандомизированное, двойное- слепое, плацебо контролируемое	Отрицательный
1994	США	Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialist Group	1753 женщины	Метаанализ	Положительный
1998	Канада	Stephenson et al.	62 женщины	Проспективное, рандомизированное, двойное- слепое, плацебо контролируемое	Отрицательный
1999	США	Ober C. et al.	183 женщины	Двойное-слепое, рандомизированное, многоцентровое	Отрицательный
2001	Дания	Christiansen O. (RMITG)	58 женщин	Рандомизированное, двойное- слепое, плацебо контролируемое	Положительный (только в группе женщин с вто- ричным ПНБ)
2006	Канада	Hutton B. et al	442 женщины с первичным и вторичным ПНБ	Систематический обзор (8 рандомизированных контролируемых исследований)	Положительный (только в группе женщин с вторичным ПНБ)
2007	Япония	Nonaka T. et al.	228 женщин с ПНБ	Проспективное, нерандомизированное	Положительный
2010	США	Stephenson et al.	82 женщины с вторичным ПНБ	Многоцентровое, рандомизированное, двойное- слепое, плацебо контролируемое	Отрицательный
2011	Канада	Ata B, Tan S.L. et al.	272 женщины с первичным и вторичным ПНБ	Систематический обзор (6 рандомиз. плацебоконтрол. исследов.)	Отрицательный
2014	Дания	Christiansen O. et al.	82 женщины с вторичным ПНБ	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое	Отрицательный
Внутривенное введение иммуноглобулинов (IVIg)					
1995	США	Coulam C.	95 женщин	IVIg перед наступлением беременности	Положительный
2012	США	Coulam C., Acaci B.	442 женщины с многократными неудачами ЭКО в анамнезе	242 женщины получали IVIg, 200 — плацебо	Достоверных различий между группами не обнаружено
Положительный результат — частота наступления беременности и живорождения статистически достоверно выше в группе женщин, получавших ЛИТ/IVIg, чем в группе контроля. Отрицательный результат — частота наступления беременности и живорождения в группе женщин, получавших ЛИТ/IVIg, достоверно ниже					

ло всякое вмешательство. Успешным результатом считалось живорождение (роды на сроке позднее 20 недели беременности). В результате авторы сделали вывод: ни ЛИТ, ни IVIg не повышает частоту живорождения у женщин с ПНБ неясной этиологии. Заключение: рекомендации были категоричны. Оба метода иммунизации являются достаточно дорогими и имеют побочные эффек-

ты. А также вселяют ложную надежду в пациентов, тем самым еще больше ухудшая их моральное состояние. Нецелесообразно их использовать в лечении ПНБ.

Таким образом, в XXI веке вопросы, связанные с иммунотерапией остаются открытыми. В США, например, ЛИТ признана неэффективным методом и не рекомендуется ее использовать в те-

рапии женщин с ПНБ. В то время как в Японии этот метод активно применяется в клиниках и используется почти у 80% супружеских пар с привычной потерей плода [44]. В многочисленных работах отечественных авторов эффективность ЛИТ/IVIg является признанной: отмечено наступление беременности в 1,7 раза чаще у женщин с бесплодием, проходящих протокол ЭКО, в 2,8 раза чаще у пациенток с ПНБ, если они получили ЛИТ [7, 11, 12, 16, 17, 18].

Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма по этой системе является важным моментом, необходимым для сохранения и вынашивания беременности. Совпадение HLA-генотипов у супругов является неблагоприятным фактором для развития беременности. На сегодняшний день методы активной и пассивной иммунизации пациенток с высокими рисками потери плода остаются единственным эффективным лечением и увеличивают шанс благоприятного исхода каждой последующей беременности и рождения доношенных детей.

Статья представлена Э.К. Айламазяном,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: Гэотар-медиа, 2009.
2. Агаджанова А.А. Современные методы терапии женщин с привычным невынашиванием беременности. Русский медицинский журнал. 2003; 1: 3–6.
3. Алексеев Л.П., Гусева И.А., Ульянова Л.И., Стрижаков А.Н. HLA-совместимость и привычное невынашивание беременности. Иммунология. 1986; 2: 76–7.
4. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н. Структура причин привычного невынашивания беременности ранних сроков. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2001.
5. Беспалова О.Н., Баранов В.С., Васильева И.Ю., Иващенко Т.Э. Особенности аллельного полиморфизма 3 локусов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у супружеских пар с невынашиванием беременности. В кн.: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник тезисов к научно-практической конференции молодых ученых. СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005: 235–6.
6. Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности. Автореферат доктора мед. наук. СПб., 2009.
7. Говалло В.И., Сидельникова В.М. Иммунизация беременных женщин аллогенными лимфоцитами мужа как метод профилактики самопроизвольного выкидыша. Акушерство и гинекология. 1983; 2: 25–6.
8. Исинбаева Л.М. Современные методы прогнозирования риска развития миомы матки у коренных жительниц Ташкента. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2012; 3: 8–10.
9. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактика невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1996; 3: 45–51.
10. Лейхнер Е.К. Оптимизация лечения аллоиммунного бесплодия. Автореферат дис. кандидата медицинских наук. Челябинск, 2012.
11. Мошин В.Н. Иммуноterapia аллогенными лимфоцитами мужа в системе комплексного лечения привычного невынашивания беременности. Автореферат дис... кандидата медицинских наук. Москва, 1989.
12. Петросян Л.А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра. Автореф. дис... кандидата мед. наук. Москва, 2009.
13. Серова Л.Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: методические рекомендации. Москва, 1998.
14. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. 3-е издание. М.: «МЕДпресс-информ»; 2013.
15. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. Москва: Издательство РАМН; 2003.
16. Тетруашвили Н.К. Терапия при привычном раннем выкидыше, обусловленном иммунологическими нарушениями. Врач. 2008; 6: 67–9.
17. Шахгюлян Я.Л., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Значение HLA-системы в патогенезе привычного невынашивания беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2006; 5: 3–6.
18. Янченко О.С., Контрощикова Е.Ю., Шахова К.А. Особенности иммунного статуса больных миомой матки и раком эндометрия. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012; 2 (3): 300–3.
19. Amiel J.C. Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkins disease. Histocompatibility Testing. 1967; 79: 79–81.
20. Aoki K., Kajijura S., Matsumoto Y. Preconceptual natural killer cell activation as a predictor of miscarriage. Lancet. 1995; N135: 1340–2.
21. 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: 16–7.
22. Choudhury S., Knapp L. Human reproductive failure II: immunogenetics and interacting factors. Human Reproduction Update. 2001; 7: 135–60.
23. Chong P.J., Manner W.L., Ching W.T. Immunology of recurrent spontaneous abortion. The Female patient. 1995; 20: 1–4.

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: 501–11.
25. Coulam C., Acacio B. Does Immunotherapy for Treatment of Reproductive Failure Enhance Live Births? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012; 67: 296–303.
26. Creus M., Balash J., Fabregues F. Parental human leukocyte antigens and implantation failure after IVF. *Human Reproduction*. 1998; 13: 39–43.
27. Ho H.N., Gill T.J. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion in a Chinese population. *Am J Reprod Immunol*. 1991; 25: 10–5.
28. Hunt J., Petroff M., McIntire R., Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *The FASEB Journal*. 2005; 19 (7): 681–93.
29. Hutton B., Sharma R., Fergusson D., Tinmouth A., Hebert P., Jamieson J., Walker M. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*. 2007; 114: 134–42.
30. Hviid T., Hylenius S., Lindhard A. Association between HLA-G genotype and success of IVF and pregnancy outcome. *Tissue Antigens*. 2004; 64: 66–9.
31. Kaibe M., Takakuwa K., Murakawa H. Studies on the human leukocyte antigens in patients with polycystic ovary syndrome in a Japanese population—possible susceptibility of HLA-A11 and -DRB1\*0403 to patient population with polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2006; 55 (4): 301–6.
32. Kim J.J., Hwang K.R., Shin S. Association of polycystic ovary syndrome with human leukocyte antigen polymorphism in Korean women. *APMIS*. 2011; 119: 618–25.
33. Klein J., Sato A. The HLA system. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343: 10: 702–9.
34. Komlos L., Zamir R. Common HLA antigens in couples with repeated abortions. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1977; 7: 330–5.
35. 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.
36. Lashley E., Meuleman T. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *AJRI*. 2013; 70 (2): 87–103.
37. Mowbray J.F., Gibbings C., Liddell H., Reginald P.W., Underwood J.L., Beard R.W. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells. *Lancet*. 1985; 1: 941–3.
38. Ober C., Karrison T., Odem R., Barnes R., Branch D., Stephenson M., Baron B., Walker M., Scott J., Schreiber J. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 354: 365–9.
39. Ober C. Study of HLA fertility and mate choice in a human isolate. *Human Reproduction Update*. 1999; 5: 103–7.
40. Ober C., van der Ven K. Immunogenetics of reproduction: an overview. *Reproductive immunology*. 1997; 222: 1–23.
41. Ober C., Steck T., Van der Ven K., Billstrand C., Messer L., Kwak J., Beaman K., Beer A. MHC class II compatibility in aborted fetuses and term infants of couples with recurrent spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol*. 1993; 25: 195–207.
42. Ober C., Aldrich C., Chevoneva I. Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *A. J Hum. Genet*. 2003; 72: 1425–35.
43. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage (Review). *The Cochrane Library*. 2007; Issue 4.
44. 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): 308–3.
45. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens*. 2009; 74: 101–16.
46. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialist Group. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1994; 32: 55–72.
47. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Доступен по: <http://atlasgeneticsoncology.org/> (дата обращения 31.03.2015).
48. Шевченко С.Г. Основы иммунологии. Доступен по: <http://collegemicrob.narod.ru/immunology/index.html> (дата обращения 31.03.2015).
49. Экспериментальный тест: определение HLA-гаплотипов из нуклеотидов ДНК-последовательностей с помощью программы HLA\*IMP. Доступен по: <https://verenich.wordpress.com/2013/01/28/экспериментальный-тест-определение-hla/>. (дата обращения 31.03.2015).

## References

1. Ajlamazjan Je. K., Kulakov V. I., Radzinskij V. E., Savel'eva G. M. Akusherstvo [Obstetrics. national leadership]. Naciona'lnoe rukovodstvo. M.: Gjeotar-media, 2009. (in Russian).
2. Agadzhanova A.A. Sovremennye metody terapii zhenshin s privychnym nevyshivaniem beremennosti [Modern methods of treatment of women with recurrent miscarriage]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003; 1: 3–6. (in Russian).
3. Alekseev L.P., Guseva I.A., Ul'janova L.I., Strizhakov A.N. HLA-sovmestimost' i privychnoe nevyshivanie beremennosti [HLA-Compatible and habitual miscarriage]. *Immunologija*. 1986; 2: 76–7. (in Russian).
4. Bespalova O.N., Arzhanova O.N. Struktura prichin privychnogo nevyshivaniya beremennosti rannih srokov [The structure of the causes of recurrent miscarriage early pregnancy]. In: Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya v mnogoprofil'nom lechebno-muchezhdenii: tezisy dokladov V Sverossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. SPb., 2001. (in Russian).
5. Bespalova O.N., Baranov V.S., Vasil'eva I.Ju., Ivashchenko T.Je. Osobennosti allel'no-go polimorfizma 3-h lokusov HLA II klassa (DRB1, DQA1, DQB1) u supruzheskih par s nevyshivaniem beremennosti [Features allelic polymorphism 3 loci HLA II class (DRB1, DQA1, DQB1) in couples with recurrent miscarriages]. In: Aktual'nye voprosy klinicheskoy i

- jekspiermental'noj mediciny: sbornik tezisov k nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh. SPb.: Izdatel'skij dom SPb MAPO, 2005: 235–6. (in Russian).
6. Bespalova O.N. Geneticheskie faktory riska nevnashivaniya beremennosti [Genetic risk factors for miscarriage]. Avtoreferat doktora medic. nauk. SPb., 2009. (in Russian).
  7. Govallo V.I., Sidel'nikova V.M. Immunizacija beremennyh zhenshhin allogennymi limfocitami muzha kak metod profilaktiki samoproizvol'nogo vykidysya [Immunization of pregnant women allogeneic lymphocytes husband as a method of preventing miscarriage]. Akush. i ginekologija. 1983; 2: 25–6. (in Russian).
  8. Isinbaeva L.M. Sovremennye metody prognozirovaniya riska razvitiya miomy matki u korenyh zhitel'nic Tashkenta [Modern methods of predicting the risk of uterine fibroids indigenous residents of Tashkent]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2012; 3: 8–10. (in Russian).
  9. Kosheleva N.G. Sovremennaja taktika lechenija i profilaktika nevnashivaniya bere-mennosti s uchetom jetiopatogeneza [Modern Tactics treatment and prevention of miscarriage with the pathogenesis]. Vestnik Rossijskoj asociacii akusherov-ginekologov. 1996; 3: 45–51. (in Russian).
  10. Lejhnert E.K. Optimizacija lechenija alloimmunnogo besplodija [Optimization of treatment of infertility alloimmune]. Avtoreferat dis. kandidata med. nauk. Cheljabinsk, 2012. (in Russian).
  11. Moshin V.N. Immunoterapija allogennymi limfocitami muzha v sisteme kompleksno-go lechenija privychnogo nevnashivaniya beremennosti [Immunotherapy allogeneic lymphocytes husband in the complex treatment of recurrent miscarriage]. Avtoreferat dis. kandidata med. nauk. Moskva, 1989. (in Russian).
  12. Petrosjan L.A. Optimizacija limfocitoimmunoterapii v lechenii privychnoj poteri beremennosti pervogo trimestra [Optimization limfocitoimmunoterapii treatment habitual loss of pregnancy first trimester]. Avtoreferat dis. kandidata medicinskih nauk. Moskva, 2009. (in Russian).
  13. Serova L.D. Immunologicheskij HLA-status u zhenshhin s privychnym nevnashivaniem beremennosti: metodicheskie rekomendacii [HLA-immunological status in women with recurrent miscarriage]. Moskva, 1998. (in Russian).
  14. Sidel'nikova V.M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshhin s privychnym ne-vynashivaniem. Metodicheskie posobija i klinicheskie protokoly [Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss]. 3-e izdanie. M.: «MED-press-inform»; 2013. (in Russian).
  15. Suhij G.T., Van'ko L.V. Immunologija beremennosti [Immunology of pregnancy]. Moskva: Izdatel'stvo RAMN; 2003. (in Russian).
  16. Tetrushvili N.K. Terapija pri privychnom rannem vykidyshe, obuslovlennom immu-nologicheskimi narushenijami [Therapy at the usual early miscarriage, caused by immunological disorders]. Vrach. 2008; 6: 67–69. (in Russian).
  17. Shahgijuljan Ja.L., Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Znachenie HLA-sistemy v pato-geneze privychnogo nevnashivaniya beremennosti rannih srokov [HLA- value system in the pathogenesis of recurrent miscarriage early pregnancy]. Akusherstvo i ginekologija. 2006; 5: 3–6. (in Russian).
  18. Janchenko O.S., Kontorshhikova E.Ju., Shahova K.A. Oso-bennosti immunnogo statusa bol'nyh miomoi matki i rakom jendometrija [Features of the immune status of patients with uterine cancer and endometrial cancer]. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2012; 2 (3): 300–3. (in Russian).
  19. Amiel J.C. Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkins disease. Histocompatibility Testing. 1967; 79: 79–81.
  20. Aoki K., Kajijura S., Matsumoto Y. Preconceptual natural killer cell activation as a predictor of miscarriage. Lancet. 1995; 135: 1340–2.
  21. 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.
  22. Choudhury S., Knapp L. Human reproductive failure II: immunogenetics and interacting factors. Human Reproduction Update. 2001; 7: 135–60.
  23. Chong P.J., Manner W.L., Ching W.T. Immunology of recurrent spontaneous abortion. The Female patient. 1995; 20: 1–4.
  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: 501–11.
  25. Coulam C., Acacio B. Does Immunotherapy for Treatment of Reproductive Failure Enhance Live Births? American Journal of Reproductive Immunology. 2012; 67: 296–303.
  26. Creus M., Balash J., Fabregues F. Parental human leukocyte antigens and implantation failure after IVF. Human Reproduction. 1998; 13: 39–43.
  27. Ho H.N., Gill T.J. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion in a Chinese population. Am J Reprod Immunol. 1991; 25: 10–15.
  28. Hunt J., Petroff M., McIntire R., Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. The FASEB Journal. 2005; 19 (7): 681–93.
  29. Hutton B., Sharma R., Fergusson D., Tinmouth A., Hebert P., Jamieson J., Walkera M. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. BJOG. 2007; 114: 134–42.
  30. Hviid T., Hylenius S., Lindhard A. Association between HLA-G genotype and success of IVF and pregnancy outcome. Tissue Antigens. 2004; 64: 66–9.
  31. Kaibe M., Takakuwa K., Murakawa H. Studies on the human leukocyte antigens in patients with polycystic ovary syndrome in a Japanese population-possible susceptibility of HLA-A11 and -DRB1\*0403 to patient population with polycystic ovary syndrome. Am J Reprod Immunol. 2006; 55 (4): 301–6.
  32. Kim J.J., Hwang K.R., Shin S. Association of polycystic ovary syndrome with human leukocyte antigen polymorphism in Korean women. APMIS. 2011; 119: 618–25.
  33. Klein J., Sato A. The HLA system. First of two parts. The New England Journal of Medicine. 2000; 343: 10: 702–9.
  34. Komlos L., Zamir R. Common HLA antigens in couples with repeated abortions. Clinical Immunology and Immunopathology. 1977; 7: 330–5.

35. 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.
36. Lashley E., Meuleman T. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *AJRI.* 2013; 70 (2): 87–103.
37. Mowbray J.F., Gibbings C., Liddell H., Reginald P.W., Underwood J.L., Beard R.W. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells. *Lancet.* 1985; 1: 941–3.
38. Ober C., Karrison T., Odem R., Barnes R., Branch D., Stephenson M., Baron B., Walker M., Scott J., Schreiber J. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 354: 365–9.
39. Ober C. Study of HLA fertility and mate choice in a human isolate. *Human Reproduction Update.* 1999; 5: 103–7.
40. Ober C., van der Ven K. Immunogenetics of reproduction: an overview. *Reproductive immunology.* 1997; 222: 1–23.
41. Ober C., Steck T., Van der Ven K., Billstrand C., Messer L., Kwak J., Beaman K., Beer A. MHC class II compatibility in aborted fetuses and term infants of couples with recurrent spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol.* 1993; 25: 195–207.
42. Ober C., Aldrich C., Chevoneva I. Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *A. J Hum. Genet.* 2003; N72: 1425–35.
43. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage (Review). *The Cochrane Library.* 2007; Issue 4.
44. 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; N71 (5): 308–13.
45. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens.* 2009; 74: 101–16.
46. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialist Group. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *American Journal Reprod Immunol.* 1994; 32: 55–72.
47. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Dostupen po: [http://atlasgeneticsoncology.org/\(data obrashhenija 31.03.2015\).](http://atlasgeneticsoncology.org/(data obrashhenija 31.03.2015).)
48. Shevchenko S.G. Osnovy immunologii. Dostupen po: [http://collegemicrob.narod.ru/immunology/index.html \(data obrashhenija 31.03.2015\).](http://collegemicrob.narod.ru/immunology/index.html (data obrashhenija 31.03.2015).)
49. Jeksperimental'nyj test: opredelenie HLA-gaplotipov iz nukleotidov DNK-posledovatel'nostej s pomoshh'ju programmy HLA\*IMP. Dostupen po: [https://verenich.wordpress.com/2013/01/28/jeksperimental'nyj-test-opredelenie-hla/ \(data obrashhenija 31.03.2015\).](https://verenich.wordpress.com/2013/01/28/jeksperimental'nyj-test-opredelenie-hla/ (data obrashhenija 31.03.2015).)

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Агнаева Алана Олеговна* — аспирант. ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. **E-mail:** forlucky999@mail.ru.

*Беспалова Олеся Николаевна* — к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

*Агнаева Алана Олеговна* — postgraduate. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 197022, St. Petersburg, L. Tolstogo St., 6/8, Russia. **E-mail:** forlucky999@mail.ru.

*Bespalova Olesya Nikolaevna* — MD. Main Senior Researcher. Department of Pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.