



## ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ HLA-СОВМЕСТИМОСТИ СУПРУГОВ ПО ЧЕТЫРЕМ АЛЛЕЛЯМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Е.С. Михайлин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 06.09.2016

Принята к печати: 20.10.2016

■ В статье приводится собственное клиническое наблюдение течения беременности и родов у пациентки с иммунологической формой привычного невынашивания, имеющей HLA-совместимость с супругом по четырем аллелям. Беременность протекала с угрозой прерывания, признаками истмико-цервикальной недостаточности. Применялись большие дозы глюкокортикоидов, инт랄пид, низкомолекулярные гепарины непрерывно в лечебных дозировках. Роды произошли путем операции кесарева сечения при сроке 39/40 недель, без особенностей.

■ **Ключевые слова:** привычное невынашивание; иммунологические формы невынашивания; HLA-совместимость супругов.

## MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN HLA COMPATIBILITY OF SPOUSES FOR 4 ALLELES (CLINICAL OBSERVATION)

© E.S. Mikhaylin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(5):92-95

Received: 06.09.2016

Accepted: 20.10.2016

■ The article presents a clinical observation of the course of pregnancy and delivery in patient with immunological form of habitual miscarriage, having HLA compatibility with the spouse for the four alleles. Pregnancy proceeded with the risk of miscarriage, signs of cervical incompetence. We used high doses of glucocorticoids, Intralipid, low molecular weight heparins continuously in therapeutic doses. The birth took place by caesarean section at term 39/40 weeks, without features.

■ **Keywords:** habitual miscarriage; immunological form of miscarriage; HLA compatibility of spouses.

В настоящее время большое внимание уделяется иммунологическим факторам в клинике привычного невынашивания. По данным некоторых авторов, более 80 % повторных выкидышей обусловлено иммунологическими причинами [1]. Известно, что гистосовместимость родителей может служить фактором, препятствующим распознаванию эмбриональных антигенов отца с момента возникновения беременности [2].

Ассоциация системы HLA с патологией репродуктивной системы изучается достаточно широко. Так показано, что пары с невынашиванием беременности в анамнезе достоверно чаще совпадают между собой по аллелям HLA-DQA1

по сравнению с парами, в которых беременность протекает без данной патологии [3]. Также показано, что совместимость супругов по трем антигенам системы HLA в два раза повышает риск развития невынашивания беременности [4]. В исследованиях О.Н. Беспаловой и др. показано повышение частоты совпадений по двум и более локусам системы HLA II в группе супругов как с одним выкидышем, так и с повторными. По мнению авторов, риск привычного невынашивания беременности у пар, совпадающих по двум локусам, повышен в 3,5 раза [5, 6].

В настоящее время также получены данные, указывающие на роль HLA-совместимости супругов в патогенезе плацентарной недостаточ-

ности, задержки роста плода, позднего гестоза [7–11].

Учитывая относительную редкость встречаемости HLA-совместимости супругов по четырём аллелям, существующие особенности ведения беременности и родов при данной патологии, наше наблюдение представляет определенный интерес.

Пациентка Л.Т.В., 35 лет, обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение СПбГБУЗ «Родильный дом № 10» 10 декабря 2015 г. при сроке беременности 7 недель. В анамнезе ОРВИ, детские инфекции, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, ремиссия. Носитель полиморфных вариантов генов, ассоциированных с невынашиванием: CIP17 (A1/A2) A2/A2, MTHFR (C667T) T/T, F13 (Val34Leu) Leu/Val, ACE (D/I) D/D. Данных за наличие антифосфолипидного синдрома не получено. Мужу 38 лет, здоров, спермограмма — нормозооспермия. Месячные с 12 лет, по 5 дней через 28, регулярные, скудные, безболезненные. В апреле 2015 г. обнаружена миома матки с центростремительным ростом узла в сочетании с наружно-внутренним генитальным эндометриозом, эндометриоидная киста правого яичника, спаечный процесс в малом тазу. Выполнена лапароскопия, консервативная миомэктомия (без вскрытия полости мат-

ки, узел диаметром 5 см, исходящий из задней стенки матки, ушивание двурядными узловыми швами), овариолизис, цистэктомия справа, коагуляция эндометриоидных гетеротопий, гистероскопия. По данным гистологического исследования эндометрия данных за хронический эндометрит не получено. Данная беременность четвертая. Первая — в 2012 г.: неразвивающаяся беременность 5/6 недель (с/б +), вакуум-аспирация плодного яйца, кариотип эмбриона нормальный. Вторая — в 2014 г.: неразвивающаяся беременность 5/6 недель (с/б +), вакуум-аспирация плодного яйца, кариотип эмбриона — моносомия по 21-й хромосоме. Третья — 2015 г.: неразвивающаяся беременность 5/6 недель (с/б +), вакуум-аспирация плодного яйца, кариотип эмбриона нормальный.

По результатам обследования выявлена HLA-совместимость супругов по четырём аллелям (табл. 1). Количественное определение субпопуляционного состава лимфоцитов представлено в таблице 2.

Количественное определение иммуноглобулинов: IgA **4,10** г/л (норма 0,7–3,0), IgG **19,89** г/л (норма 8,0–16,0), IgM **3,0** г/л (норма 0,5–2,0).

С ранних сроков беременности пациентка получала препараты глюкокортикоидов (метипред), начиная с 16 мг в сутки, с постепенной отменой к 16 неделям. Проводились инфузии интратипида один раз в две недели до 12 недель (всего 6 инфузий). Беременность протекала

HLA-совместимость супругов

Таблица 1

HLA compatibility in spouse

Table 1

Наименование	Результат пациентки	Результат супруга
HLA II класс: локус DRB1	12(05), <b>13(06)</b>	13(06), <b>13(06)</b>
HLA II класс: локус DQA1	<b>0501</b> , 0102	0103, <b>0501</b>
HLA II класс: локус DQB1	<b>0301</b> , <b>0602-8</b>	<b>0602-8</b> , <b>0301</b>

Количественное определение субпопуляционного состава лимфоцитов

Таблица 2

Quantitative determination of lymphocyte subpopulation composition

Table 2

Параметр	Значение, %	Референсный интервал, %
CD3 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты) (отн.)	60,0	56–75
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы) (отн.)</b>	<b>24,0</b>	34–48
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (Т-киллеры) (отн.)	30,0	19–30
<b>ИРИ (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)</b>	<b>0,8</b>	1,5–2,6
CD19 <sup>+</sup> (В-лимфоциты) (отн.)	6,3	5–16
<b>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (NK-клетки) (отн.)</b>	<b>26,6</b>	8–19
<b>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (отн.)</b>	<b>10,1</b>	0–10
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> (отн.)	1,3	0–2
<b>CD56<sup>+</sup> (NK-клетки) (отн.)</b>	<b>34,5</b>	8–18

ла на фоне гиперкоагуляции (с момента зачатия непрерывно получала тромбоасс 50 мг (до 36 недель), фраксин 5 тыс. ЕД непрерывно до родов под контролем коагулограммы). Получала поливитаминный препарат фембион в общепринятых дозировках (содержание гомоцистеина в норме на протяжении всей беременности). С момента зачатия проводилась поддержка препаратами прогестерона (дюфастон по 10 мг 3 раза в день с постепенной отменой к 20 неделям, утрожестан по 200 мг 3 раза в день с постепенной отменой к 34 неделям. Общая прибавка в весе 16 кг, АД 110/70 мм рт. ст., анализы мочи без патологии. При сроке беременности 19/20 недель была госпитализирована с угрозой прерывания беременности, проводилась сохраняющая терапия, установлен акушерский пессарий Dr. Arabin вследствие истмико-цервикальной недостаточности (длина цервикального канала 21 мм, внутренний зев воронкообразно расширен). В 32 недели была госпитализирована с угрозой преждевременных родов, проводилась сохраняющая терапия (длина цервикального канала 6 мм, внутренний зев воронкообразно расширен). Признаков плацентарной недостаточности на протяжении беременности не было, плацента соответствовала сроку гестации, нарушения кровотока в системе мать — плацента — плод выявлено не было. Учитывая наличие рубца на матке после консервативной миомэктомии (рубец по задней стенке матки) у первородящей старшего возраста с привычным невынашиванием в анамнезе, было решено родоразрешить беременную путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Что и было выполнено 10.07.16 при сроке беременности 39/40 недель. Родилась живая доношенная девочка, массой 4480 г, ростом 56 см, с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов. Послеоперационный период протекал без особенностей, выписана на 7-е сутки. Гистология последа: хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность.

Таким образом, у данной пациентки отмечены следующие иммунологические факторы невынашивания: совместимость супругов по четырем аллелям HLA II класса, увеличение содержания в крови естественных киллеров CD56<sup>+</sup>, снижение содержания в крови Т-хелперов CD4<sup>+</sup>. Кроме того, следует отметить наличие наследственной тромбофилии высокого риска. Комплексная подготовка к беременности и ведение беременности, начиная с ранних сроков, при сочетании иммуносупрессии глюкокорти-

коидами в I триместре, препарата интралипида, постоянном применении дезагрегантов и антикоагулянтов, способствовали относительно спокойному течению этой беременности высокого риска. Необходимо продолжить исследования в данной области для определения оптимальной тактики подготовки и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием мультифакториального генеза.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.*

## Литература

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии женщин с привычным невынашиванием беременности // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 1. — С. 3–6. [Agadzhanova AA. Sovremennye metody terapii zhenshhin s privychnym nevynashivaniem beremennosti. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003;1:3-6. (In Russ.)]
2. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA II класса и репродукция // Иммунология. — 2010. — № 4. — С. 219–225. [Boldyreva MN, Alekseev LP. HLA II class and reproduction. *Immunologiya*. 2010;4:219-225. (In Russ.)]
3. Ober C, Steck T, Van der Ven K, et al. MHC class II compatibility in aborted fetuses and term infants of couples with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol*. 1993;25:195-207.
4. Серова Л.Д. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: методические рекомендации. — М., 1998. [Serova LD. Immunologicheskij HLA-status u zhenshhin s privychnym nevynashivaniem beremennosti: metodicheskie rekomendacii. Moscow; 1999. (In Russ.)]
5. Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Bespalova O.N. Geneticheskie faktory riska nevynashivaniya beremennosti. [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
6. Агнаева А.О., Беспалова О.Н. Ранние эмбриональные потери при HLA-совместимости супругов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. LXIV. — № 3. — С. 69–80. [Aгнаева AO, Беспалова ON. Early embryonic loss in HLA compatibility of spouses. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):69-80. (In Russ.)]
7. Хорошеева О.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., и др. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 10. — С. 103–106. [Horosheeva OV, Tetruashvili NK, Agadzhanova AA, et al. Full histocompatibility mother and fetus as one of the factors of premature birth and

- placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015;10:103-106. (In Russ.)]
8. Шахгюлян Я.Л., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Значение HLA-системы в патогенезе привычного невынашивания беременности ранних сроков // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 6. — С. 3–6. [Shahgjuljan JaL, Tetruashvili NK, Agadzhanova AA. Significance of the HLA system in the pathogenesis of habitual miscarriage in early pregnancy. *Akusherstvo i ginekologija*. 2006;(6):3-6. (In Russ.)]
9. Li DK, Odouli R, Liu L, et al. Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):594-600. doi: 10.1097/01.AOG.0000130067.27022.1d.
10. Honda K, Takakuwa K, Hataya I, et al. HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):385-389.
11. de Luca Brunori I, Battini L, Simonelli M, et al. Increased HLA-DR homozygosity associated with preeclampsia. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1807-1812.

#### ■ Адреса автора для переписки (Information about the author)

Евгений Сергеевич Михайлин — канд. мед. наук, руководитель Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама», СПбГБУЗ «Родильный дом № 10»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. **E-mail:** mihailin@mail.ru.

Evgeny S. Mikhaylin — PhD, head of the Centre of pregnancy and childbirth in adolescents “Young mother”, SPbSBI “Maternity hospital No 10”; assistant of the department of obstetrics and gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** mihailin@mail.ru.