

РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ (НК-КЛЕТОК) В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ© А.О. Агнаева¹, О.Н. Беспалова¹, Д.И. Соколов^{1,2,3}, С.А. Сельков¹, И.Ю. Коган¹¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 143–156. doi: 10.17816/JOWD663143-156

Поступила в редакцию: 21.03.2017

Принята к печати: 15.05.2017

■ Достаточно частым явлением в современном мире являются репродуктивные потери. К репродуктивным неудачам относят: бесплодие, в том числе неясного генеза, многократные неудачи ЭКО, многократные имплантационные потери — как однократное самопроизвольное прерывание беременности, так и привычная потеря плода — в естественном цикле и после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время единого определения и классификации репродуктивных потерь нет. Этиология репродуктивных потерь как в естественном цикле, так и после ВРТ чрезвычайно разнообразна. Удачное развитие беременности на ранних сроках определяют генетические и иммунологические факторы. Среди репродуктивных неудач неясной этиологии иммунологические причины составляют 50–80 %. За последние 20 лет доказано участие большого числа различных иммунологических факторов в процессах оплодотворения, имплантации и плацентации. При этом доказательная база о роли каждого из них в патогенезе репродуктивных неудач только формируется. В настоящее время иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом рассматривают как двусторонний коммуникационный процесс: с одной стороны, презентация фетальных антигенов, а с другой — распознавание и реагирование на эти антигены материнской иммунной системы. Имплантация эмбриона сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов за счет привлечения лейкоцитов и резким изменением клеточного состава в децидуализированном эндометрии, в котором основную популяцию составляют НК-клетки, в результате чего им отводят главную роль в нормальном развитии беременности на ранних сроках. НК-клетки относят к системе врожденного иммунитета. Им не требуется предварительной сенсibilизации для осуществления своих защитных функций. Их мишенями становятся все клетки, лишенные молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности мембраны. Свойства НК-клеток в матке и периферической крови значительно отличаются: они имеют различную цитотоксичность, секреторный цитокиновый профиль, экспрессируют разные рецепторы, обладают разным иммунорегуляторным потенциалом. Для прогнозирования наступления и пролонгирования беременности используют НК периферической крови (активность и количество). Оценка эндометриальных НК чаще проводится для диагностики хронического эндометрита. На настоящий момент определение НК-клеток в периферической крови рассматривают как полезный диагностический тест для формулирования показаний к назначению иммуноглобулинов и оценки эффективности данной терапии у пациенток с репродуктивными потерями.

■ **Ключевые слова:** привычная потеря беременности; многократные неудачи; НК-клетки; иммунология репродукции; внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ).

ROLE OF NATURAL KILLER CELLS IN REPRODUCTIVE FAILURE© А.О. Agnaeva¹, O.N. Bepalova¹, D.I. Sokolov^{1,2,3}, S.A. Selkov¹, I.U. Kogan¹¹FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;²I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;³FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(3):143-156. doi: 10.17816/JOWD663143-156

Received: 21.03.2017

Accepted: 15.05.2017

■ Reproductive losses are quite frequent in the modern world. They include: infertility, infertility of unknown etiology, multiple losses when IVF, recurrent implantation failure, miscarriage, recurrent miscarriage, both in the natural cycle and after ART management. It is important to note that the classification of some of these categories are not established yet. The etiology of reproductive losses is extremely diverse. Successful development of pregnancy at early terms is determined by genetic and immunological factors. Among the reproductive failures of unclear etiology, immunological causes are 50-80%. Over the past 20 years there are already known many different immunological factors that play role in the processes of fertilization. In this case, the evidence base on the role of each of them in the pathogenesis of reproductive failures is only being formed. Currently, the immunological relationship between mother and fetus is considered as a two-way communication process: the presentation of fetal antigens on the one hand, and on the other – the recognition and response to these antigens of the maternal immune system. Implantation of the embryo is accompanied by an increase in the production of proinflammatory cytokines followed by a sharp change in the cellular composition in the decidualizing endometrium, and the main population is NK cells. That is why this type of cells have a significant role in the normal development of pregnancy. The properties of NK cells in the uterus and peripheral blood are significantly different. To predict the onset and prolongation of pregnancy, peripheral blood NK (activity and quantity) is used. Evaluation of endometrial NK is often performed for the diagnosis of chronic endometritis. Currently, the definition of NK cells in peripheral blood in many clinics is proposed as a useful diagnostic test to address the issue of further appointment of immunoglobulins and evaluating the effectiveness of this therapy in patients with reproductive losses.

■ **Keywords:** recurrent pregnancy loss; recurrent implantation failure; NK-cells; reproductive immunology; IVIg.

Репродуктивные потери являются актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии. К ним относят бесплодие, неэффективные протоколы ЭКО, самопроизвольное прерывание беременности, в том числе привычное невынашивание. Установлено, что только около 30 % концептов (продуктов зачатия) при естественном планировании беременности у человека завершается родами, около 50 % — прерывается еще до наступления очередной менструации (так называемые доклинические потери беременности), а 15–20 % — приходится на потери клинической беременности [1, 2].

В настоящее время не сформулировано унифицированное определение понятия «многократные или повторные неудачи ЭКО». Одни авторы в его основу закладывают количество неэффективных циклов ВРТ (2 и более; 3 и более) [3–5], другие — дополняют информацией о количестве и качестве перенесенных эмбрионов [6]. Например, 8 эмбрионов на стадии дробления или 4 — на стадии бластоцисты в 2–6 циклах ЭКО [7]. По мнению профессора L. Polanski (2014), повторные неудачи ВРТ — это отсутствие имплантации, определяемой по уровню ХГЧ в сыворотке крови на 14-й день после переноса эмбрионов хорошего качества, в двух и более последовательных циклах ЭКО. При этом общее количество перенесенных эмбрионов должно быть не менее четырех (для эмбрионов на стадии дробления) или не менее двух (для бластоцист) [8].

Имеются также некоторые несоответствия и в определении привычного невынашивания беременности (ПНБ). Так, Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определяют ПНБ как последовательную потерю трех и более беременностей до 24 недель, Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) — 2 потери до 20 недель. В Российской Федерации традиционно к ПНБ относят 2 и более прерывания беременности, а обследование пар с данной проблемой многие рекомендуют начинать уже с 1-го выкидыша [9–11]. Кроме этого, в некоторых странах биохимическая беременность (беременность, зафиксированная по повышению уровня ХГЧ) не включается в понятие «потери беременности» [12].

Максимальное число прерываний беременности происходит в I триместре, причем около 70 % — до 8 недель. До сих пор принято считать, что спорадическое прерывание беременности на ранних сроках — это проявления естественного отбора: у 60 % абортусов диагностируется аномальный кариотип. При этом при повторных потерях частота генетически неполноценных эмбрионов значительно ниже [13]. По мнению многих специалистов, в 80 % случаев причиной повторных прерываний беременности являются иммунологические [14, 15]. Среди иммунологических причин принято выделять ауто- и аллоиммунные, что определяет направленность иммунного

Таблица 1

Иммунологические маркеры репродуктивных потерь

Table 1

Immunological markers of reproductive failure

Биомаркеры		Связь с привычным невынашиванием беременности	Прогностическая значимость	Что нужно сделать?
Аутоантитела	АФА	+++	++	Стандартизация методов оценки и референсных значений. Прогностические исследования у пациентов без лечения
	Антитела к тканям щитовидной железы, антинуклеарные антитела	+++	?	Прогностические исследования у пациентов без лечения
Растворимые иммунологические маркеры	Цитокины периферической крови	?	?	Более чувствительные и надежные методы
	Маннозосвязывающий лектин	++	+	Дополнительные исследования
Клетки иммунной системы	Количество НК периферической крови	+	?	Установление референсных значений в различные фазы цикла и при беременности
	Активность НК периферической крови	+	?	
	Эндометриальные НК-клетки	?/+	?	Установление референсных значений в различные фазы цикла. Стандартизация метода
	Децидуальные НК-клетки	?	-	Подбор правильных контрольных образцов (анеуплоидные выкидыши?)
	T-регуляторные клетки периферической крови	?	?	Установление референсных значений в различные фазы цикла. Стандартизация метода
Генетические биомаркеры	Полиморфизм генов цитокинов	?	-	Более крупные исследования. Этническая и диагностическая однородность групп пациентов
	Совместимость супругов по системе HLA	+++	++	Исследования с использованием современных методов. Четкое определение критериев совместимости аллелей
	HLA II класса	++	+	Более крупные исследования.
	HLA-C, HLA-G	+	?	Исследования гомогенных в отношении анамнеза и этнической принадлежности групп

ответа либо против собственных антигенов, либо против антигенов плода. За последние 20 лет описано значительное число различных иммунологических факторов, имеющих большое значение для процессов оплодотворения, имплантации и плацентации. При этом доказательная база о роли каждого иммунологического фактора в патогенезе репродуктивных неудач только формируется (табл. 1).

В настоящее время иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом рассматривают как двусторонний коммуникационный процесс: с одной стороны — презентация фетальных антигенов, а с другой — распознавание и реагирование на эти антигены материнской иммунной системы. Определяет механизмы иммунной привилегированности прежде всего система врожденного иммунитета материнского организма. Имплантация эм-

бриона сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов за счет привлечения лейкоцитов с последующим резким изменением клеточного состава в децидуализирующемся эндометрии, в котором основную популяцию составляют НК-клетки, вследствие чего им отводят главную роль в нормальном развитии беременности на ранних сроках [16].

Маточная плацентация характеризуется прикреплением ворсин хориона к материнской базальной децидуальной оболочке и установлением функционального кровотока. В процессе инвазии полуаллогенные клетки трофобласта находятся в тесном взаимодействии с популяцией децидуальных НК-клеток, которые играют главную роль в ангиогенезе и модификации спиральных артерий, регулируют глубину инвазии трофобласта [17, 18].

НК-клетки (natural killer cells) происходят из гемопоэтической стволовой клетки: образуется лимфоидная клетка-предшественник, которая дифференцируется в Т-клетки (CD3⁺), В-клетки (CD19⁺) и натуральные киллеры (CD3⁺CD56⁺CD16⁺). Молекула CD16 для данных клеток является одним из основных рецепторов, передающих сигнал к активации, и участвует в обеспечении реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также индукции секреции цитокинов. НК-клеткам не требуется предварительной сенсibilизации для осуществления своих защитных функций. Их мишенями становятся все клетки, лишенные молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности мембраны. Однако натуральные киллеры — это не просто «киллеры» инфицированных или трансформированных клеток, помимо этого им присущи иммунорегуляторные функции за счет продукции различных цитокинов и хемокинов.

Действие НК-клеток тонко регулируется через сеть активирующих и ингибирующих рецепторов на их поверхности: так называемые killer immunoglobulin like receptor (KIR), NKG-рецепторы (natural killer group), цитотоксические рецепторы NKp30, NKp44, NKp46 и другие. Дифференцировка, развитие, функциональные и фенотипические свойства НК-клеток связаны с последующим изменением репертуара рецепторов, присутствующих на их мембране, что в свою очередь влияет на наступление и развитие физиологической беременности [19].

У человека выделяют две функционально различные подгруппы НК. Большинство клеток периферической крови слабо экспресси-

руют CD56 и интенсивно экспрессируют CD16 (CD56dim, CD16low). Для них характерно большое количество лизосомальных гранул, содержащих гранзимы и перфорин. Другие популяции НК-клеток интенсивно экспрессируют CD56 и слабо или совсем не экспрессируют CD16 (CD56bright, CD16dim/low). Они обладают регуляторными свойствами, однако под воздействием цитокинов свойства и функции этих клеток могут меняться [20]. Распространение клеток CD56bright в организме не ограничивается кровью и эндометрием. Эта группа клеток составляет основную массу лимфоцитов в лимфатических узлах, миндалинах, желудке, печени, висцеральной жировой ткани. А в легких, почках, молочных железах, костях, селезенке, наоборот, преобладают CD56dim.

В эндометрии зернистые лимфоциты были описаны около 100 лет назад. Но только с появлением методов иммуногистохимического анализа в 90-х гг. британскими учеными эти клетки были отнесены к линии natural killer cells [21, 22]. После этого был введен термин uterine natural killer cell (uNK), то есть маточные НК-клетки. В отличие от периферической крови, в эндометрии преобладают НК-клетки CD56bright. Вне зависимости от фазы менструального цикла, uNK-клетки составляют минимум 30 % от общего количества эндометриальных лимфоцитов, в секреторную фазу их количество прогрессивно увеличивается, и в случае наступления беременности, на ранних сроках, достигает 70 % (рис. 1).

Что касается НК-клеток периферической крови, то, по данным литературы, значительных изменений в их количестве в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла не происходит [23, 24]. В ходе исследований, изучающих изменения активности периферических НК-клеток во время менструального цикла, были получены неоднозначные результаты: либо отсутствие изменений в течение цикла [24], либо снижение активности НК-клеток в лютеиновой фазе [25, 26].

При физиологическом течении беременности количество pbNK уменьшается главным образом в результате уменьшения количества CD16⁺ [27]. Кроме того, pbNK при беременности демонстрируют снижение цитотоксической активности [28]. В первые недели беременности увеличивается экспрессия ингибирующих рецепторов (различные KIR, включая CD94/NKG2A), достигая максимума к третьему месяцу беременности, с последую-

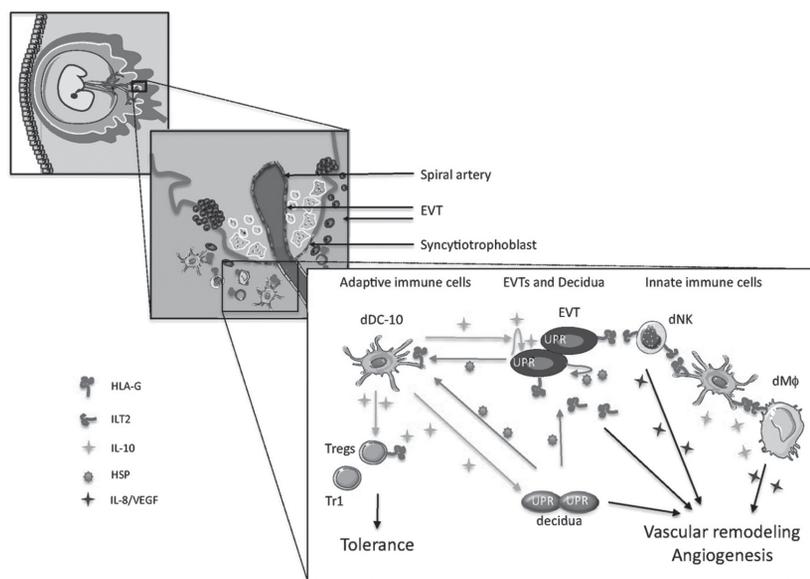


Рис. 1. Процесс инвазии ворсин трофобласта
Fig. 1. The process of trophoblast villus invasion

щим снижением до базальных уровней к концу беременности [29, 30].

Изменения числа периферических НК-клеток, их фенотипа и активности в период беременности может быть свидетельством того, что эти процессы имеют гормональную регуляцию. Так, в работах С.В. Ширшева и др. (2008) установлено, что инкубация клеточных культур НК-клеток с эстриолом в концентрации, соответствующей I триместру беременности, снижает процент лимфоцитов, экспрессирующих CD16 [31]. При этом в концентрации, характерной для III триместра беременности, гормон не оказывает достоверного влияния на исследуемый показатель. Добавление в клеточные культуры прогестерона в концентрации, соответствующей I триместру беременности, достоверно снижает уровень клеток CD3⁻CD16⁺. При этом доза прогестерона, соответствующая III триместру беременности, напротив, повышает количество клеток CD3⁻CD16⁺ в культуре. Показано, что прогестерон самостоятельно, а также опосредованно через синтез прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (PIBF) способен угнетать цитолитический потенциал НК-клеток [31, 32].

Вопрос пополнения пула маточных НК-клеток остается на данный момент дискуссионным. Предполагается три возможных источника НК-клеток эндометрия:

- трансэндотелиальная миграция НК-клеток из периферической крови в слизистую полости матки;

- пролиферация НК-клеток *in situ* в эндометрии;
- деление и дифференцировка стволовых клеток непосредственно в самом эндометрии.

В силу того что свойства НК-клеток в матке и периферической крови значительно отличаются (имеют различную цитотоксичность, секреторный цитокиновый профиль, экспрессируют разные рецепторы, имеют разный иммунорегуляторный потенциал), оценить иммунные процессы в зоне плодово-материнского контакта по характеристике НК-клеток периферической крови представляется не совсем корректным. Но на настоящий момент изучение НК-клеток является одной из актуальных и наиболее спорных проблем в области репродуктивной медицины [33, 34]. В табл. 2 и 3 приведены исследования, в которых пытались оценить количество и активность НК-клеток периферической крови и эндометрия, а также установить, имеется ли связь этих показателей с репродуктивными нарушениями.

Первое исследование, в котором были получены данные о том, что уровень рbNK-клеток может быть прогностическим фактором наступления и течения беременности, проведено в 1995 г. J. Kwak и A. Veer в США [35]. В работу были включены 116 женщин с привычной потерей плода неясной этиологии, в анамнезе у которых было 3 и более потерь на ранних сроках (35 из них были вновь беременны), и 45 женщин с первичным бесплодием и многократными неудачами ЭКО. В группу контроля

Таблица 2

Оценка NK-клеток в периферической крови при репродуктивных потерях

Table 2

Peripheral blood NK cell testing in reproductive failure

Год	Авторы	Дизайн исследования	Группы пациентов	Результат	
				активность NK	количество NK
1995	J. Kwak, A. Beer [54]	Оценивался субпопуляционный состав лимфоцитов, наличие АФА. ПНБ — 3 и более потери, неудачи ВРТ — 3 и более	ПНБ (116 жен.) берем. и неберем., неудачи ВРТ (45 жен.), контроль берем. и неберем.	—	Повышено (%) у женщин с ПНБ на ранних сроках, у АФА-позитивных женщин наиболее высокий уровень CD56 ⁺ 16 ⁺
1995	K. Higu-chi et al. [55]	ПНБ — 3 и более потери	ПНБ, контроль	Повышена у женщин с ПНБ на ранних сроках	Повышено (%) у женщин с ПНБ на ранних сроках
2000	P. Em-mer et al. [56]	NK-клетки хранились в жидком азоте. Затем оценивалось их взаимодействие с K562 по реакции высвобождения Cr51 (ПНБ — 2 и более потери до 16 нед.)	ПНБ (планирующие беременность), контроль	Выше в группе ПНБ	—
2001	E. Ntri-valas et al. [57]	Оценивалась экспрессия CD94; CD69 на рbNK изолированно, затем при культивировании с клетками ED27, HT-29, НТВ-26 (линейные клетки трофобласта, колоректального рака, аденокарциномы молочной железы)	ПНБ неясной этиологии (22 чел.), St неясной этиологии с неудачами ЭКО (18 чел.), контроль (13)	Повышена в группе ПНБ и бесплодия по сравнению с контролем. При культивировании с клетками ED27 и HT-29 активность достоверно повышалась во всех группах	—
2002	S.S. Sou-za et al. [58]	ПНБ — 2 и более потери	ПНБ (нормальный кариотип родителей), контроль	Несколько ниже в группе контроля	Различий не получено
2003	H. Ya-mada et al. [59]	Оценивали активность NK-клеток на этапе планирования и при наступлении беременности по реакции высвобождения Cr51 при взаимодействии с K562. I ПНБ — 2 и более потери; II ПНБ — 3 и более потери после живорождения	I и II ПНБ (113 чел.), у 40 из них — ПНБ неясной этиологии	У женщин с с/в и нормальным кариотипом достоверно выше, чем в группе живорождения	—
2006	R. Rous-sev et al. [60]	Определение активности NK-клеток с K562 в присутствии ВВИГ, Intralid и HLA-G	ПНБ (110 чел.) и неудачи ВРТ (165 чел.)	Дозозависимое угнетение активности NK. В более низких концентрациях эффективнее оказались IL и HLA-G	
2007	C. Rerri-cone et al. [61]	Оценивалось количество NK-клеток (проточная цитофлуориметрия)	ПНБ + АФС, ПНБ без АФС, ПНБ неясной этиологии; контроль	Наиболее высокие показатели NK получены в группе ПНБ неясного генеза, затем ПНБ + АФС, затем ПНБ без АФС. Чем выше уровень NK, тем раньше прерывалась беременность	
2012	G. Sacks et al. [62]	Множественные неудачи ВРТ — 3 и более попытки переноса свежих либо замороженных эмбрионов. Биохимическая беременность расценивалась как выкидыш	Неудачи ВРТ (171 чел.), контроль	В группе с неудачами ВРТ достоверно повышена. При делении группы в зависимости от продолжительности St или количества попыток ВРТ различий не получено	В группе с неудачами ВРТ достоверно повышено

Примечание: ПНБ — привычное невынашивание беременности; АФА — антифосфо-липидные антитела; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ВВИГ — внутривенное введение иммуноглобулинов; АФС — антифосфолипидный синдром

Таблица 3

Оценка NK-клеток в эндометрии при репродуктивных потерях

Table 3

Endometrial NK cell testing in reproductive failure

Год	Автор	Дизайн исследования	Группы пациентов	Результаты
1996	M. Lachapelle et al. [63]	БЭ на 18–25 д. ц. Проточная цитометрия. ПНБ — 3 и более последовательных с/в до 12 нед.	Группа ПНБ — 20 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС)	В группе ПНБ NK с фенотипом CD16brightCD56dim выше, чем в контроле
1999	S. Quenby et al. [64]	БЭ 19–22 д. ц. Иммуногистохимия. ПНБ — 3 и более потери беременности	ПНБ — 22 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС, исключены эндокринные причины) и контроль	Более высокий процент CD16 ⁺ и CD56 ⁺ по сравнению с контролем
1999	K. Clifford et al. [65]	БЭ 20–23 д. ц. Иммуногистохимия. ПНБ — 3 и более потери беременности	ПНБ — 29 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС, исключены эндокринные причины) и контроль	Повышенное количество CD56 ⁺ у женщин с потерями до 13 нед.
2002	P. Emmer et al. [66]	Соскоб из полости матки после прервавшейся/замершей беременности. Иммуногистохимия. ПНБ — 2 и более потери до 16 нед.	ПНБ — 9 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС) и контроль	Повышенная экспрессия CD56 ⁺ и CD16 ⁺
2004	S. Shimada et al. [67]	БЭ в середину лютеиновой фазы. Проточная цитометрия. ПНБ — 2 и более потери	ПНБ — 20 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС, тромбофилии, исключены эндокринные причины) и контроль	Не получено различий
2002	T. Michimata et al. [68]	БЭ 18–21 д. ц. Иммуногистохимия. ПНБ — 2 и более потери	ПНБ — 17 чел. (нормальный кариотип родителей, без АФС, исключены эндокринные причины) и контроль	Не получено различий

Примечание: ПНБ — привычное невынашивание беременности; АФС — антифосфолипидный синдром; БЭ — биопсия эндометрия

вошли 22 здоровые беременные в сроке 4–6 недель гестации и 17 фертильных небеременных женщин. Каждой пациентке проводился анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56). Было установлено, что уровень NK-клеток выше 18 % в периферической крови является абсолютно «плохим» прогностическим фактором течения беременности (у всех женщин беременность прервалась), а уровень 12–18 % — относительно неблагоприятным маркером. Аналогичные результаты были получены в других исследованиях [36, 37].

С этого момента интерес к NK-клеткам и их роли в репродукции значительно возрос. Появилось большое количество работ, в которых было изучено содержание NK-клеток как в периферической крови, так и в эндометрии.

Использовались методы проточной цитометрии (материал для исследования — кровь и эндометрий), иммуногистохимии (эндометрий). Результаты варьировали в зависимости от того, в какую фазу менструального цикла происходил забор крови/эндометрия; критериев включения в исследование (2, 3 и более потери беременности; первичное или вторичное невынашивание или бесплодие и т. д.). Оценка количества NK-клеток осуществлялась и в абсолютных, и в относительных значениях от общего числа циркулирующих лимфоцитов [38, 39].

В 2014 г. в Великобритании был проведен метаанализ, включавший в себя данные 22 работ, опубликованных в MEDLINE, Embase, Cochrane Library и Web of Science в период с 1950 по 2012 г. Было показано, что количество

НК-клеток достоверно не отличалось в группах пациенток с бесплодием и ПНБ и фертильных женщин. Однако в этом же метаанализе у женщин с репродуктивными потерями количество периферических НК-клеток в абсолютных числах достоверно отличалось по сравнению с контролем [40]. Вместе с тем нужно учитывать, что в данный метаанализ вошли работы, в которых осуществлялись разные методические подходы к оценке НК-клеток (разные фазы менструального цикла, учет стрессорных воздействий, наличие вирусных заболеваний, различные особенности лабораторной диагностики и т. д.). Но, несмотря на отсутствие единых стандартизированных норм и правил определения НК-клеток в периферической крови, в мировых иммунологических клиниках по репродуктологии анализ на содержание и активность НК-клеток является обязательным диагностическим маркером для расчета рисков неудач беременностей, в последнее время совместно с другими маркерами рассматривается как показание для назначения иммунотерапии — внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ).

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения занимают все более значимое место в практической медицине, в том числе в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. Впервые с 1935 г. в практику вошло парентеральное применение иммуноглобулина человека в качестве средства лечения кори. Внутривенное введение иммуноглобулинов стало возможным после того, как E.J. Cohn et al. в 1946 г. описали метод выделения иммуноглобулинов путем спиртового фракционирования плазмы человека [41]. Несмотря на доказанную эффективность ВВИГ при целом ряде иммунопатологий, их клиническое применение в первую очередь ограничивается из-за высокой стоимости, а в репродуктологии из-за отсутствия единых показаний, сроков, доз вводимых препаратов и контроля иммунологических показателей [42, 43].

Основным механизмом иммуностимулирующего действия ВВИГ является нейтрализация антигена за счет естественного титра антител, содержащихся в препаратах. Также ВВИГ способно сдвигать T_H1-T_H2 в сторону активации клеточного иммунного ответа [44, 45].

Возможно, положительный эффект применение ВВИГ у пациенток с репродуктивными потерями связан с благоприятными отсроченными процессами, основанными на иммуно-

модулирующем действии нормальных антител на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, снижении интенсивности повреждения мембран клеток ферментами системы комплемента, а также на ингибировании синтеза алло- и аутоантител по типу механизма обратной связи и снижении количества и цитотоксической активности НК-клеток [46]. Поэтому применение ВВИГ в комплексной терапии тяжелых форм репродуктивных неудач иммунологической этиологии может быть патогенетически обоснованным [47].

Применение ВВИГ в репродуктологии считается off-label: нет клинических рекомендаций, четких показаний и правил применения иммуноглобулинов при неудачах имплантации и ранних потерях беременности [48]. В акушерстве не существует обязательных показаний для назначения иммуноглобулинов, но допустимо использование ВВИГ в двух направлениях: как заместительную терапию при иммунной защите от инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии и для регуляции или модуляции иммунитета при состояниях, в основе которых лежат иммунологические механизмы (аллоиммунные, трансплацентарные). Фармакокинетика эндогенных высокомолекулярных белков при ВВИГ значительно отличается от введения синтетических препаратов, их биодоступность приближается к 100 %, а продолжительность действия составляет 3–4 недели. В проведенных исследованиях по применению ВВИГ обращают на себя внимание различия в подходах к формированию групп пациенток, использование различных схем и дозировки иммуноглобулинов, при этом в большинстве случаев эффективность терапии оценивают на основании исходов беременности (а именно живорождение), а контроль иммунологических показателей не проводят [49].

Впервые терапия ВВИГ была назначена пациенткам с привычными потерями при отсутствии положительных результатов после применения преднизолона и гепарина. У пациенток с верифицированным диагнозом антифосфолипидного синдрома эффективность ВВИГ достигала 70–80 % [50, 51]. У женщин с ПНБ неясной этиологии результаты были неоднозначны [52]. Так, из 10 контролируемых исследований, в которых применялось ВВИГ, только в четырех частота живорождения достоверно была выше. В остальных 6 этот показатель не отличался. Важно отметить, что в каждом из этих исследований количество пациентов

Таблица 4

Схемы, дозировки и кратность внутривенного введения иммуноглобулинов у пациенток с репродуктивными потерями

Table 4

Schemes, dosages and brevity of IVIG in patients with reproductive losses

Год	Авторы	Сроки, схемы, дозы и кратность внутривенного введения иммуноглобулинов
1994	German RSA IVIg Study Group [69]	После наступления беременности («+» тест) — 30 г, затем по 20 г каждые 3 недели до 25–26 недель
1995	O.B. Christiansen et al. [70]	После наступления беременности — 35 г в 5/6 нед., 25 г в 7/8, 30 г в 28, 30, 32, 34 недели
1995	C.B. Coulamn et al. [71]	До наступления беременности — 500 мг/кг/месяц в течение 4 циклов. При беременности — 500 мг/кг/месяц до 30–32 недель или до родов
1998	M.D. Stephenson et al. [72]	До наступления беременности — 500 мг/кг/месяц в фолликулярную фазу в течение 6 циклов
1999	B. Jablonowska et al. [73]	После наступления беременности — 20 г каждые 3 недели
2002	O.B. Christiansen et al. [74]	После наступления беременности — по 0,8 г/кг до 20 недель, затем по 1 г/кг с 20-й по 26-ю неделю
2004	G. Triolo et al. [75]	После наступления беременности — 0,4 г/кг/день в течение 2 дней. Затем 1 раз в месяц до 31-й недели
2008	E.E. Winger et al. [76]	До наступления беременности — 400 мг/кг/месяц. Один раз в течение 1–3 менструальных циклов, затем после наступления беременности («+» тест) — однократно

было разным (от 30 до 150); терапию иммуноглобулинами начинали как до беременности, на этапе планирования, так и во время беременности — с 6–8 недель; группы пациенток формировались либо на основании акушерского анамнеза, либо на основании иммунологического обследования; дозы и кратность вводимых иммуноглобулинов заметно отличались (табл. 4). В 5 работах терапия начиналась еще на этапе планирования беременности, и в 4 из 5 была доказана эффективность. В 3 исследованиях показания к ВВИГ основывались не только на акушерском анамнезе, но и на данных иммунологического обследования, и в каждом из них эффективность была доказана. Следует обратить внимание, что только в одном из исследований определялся кариотип абортусов, то есть процент потерь беременности ввиду аномального кариотипа не учитывался вовсе, а это те потери, на которые никакой метод не смог бы повлиять. Можно также сказать о том, что, по данным некоторых авторов, эффективность ВВИГ зависела от вида ПНБ: частота живорождений была выше в группе вторичного ПНБ, чем при первичном ПНБ [52]. Что же касается пациенток с бесплодием неясного генеза и многократными неудачами ВРТ, по данным метаанализа, проведенного в 2013 г. Li et al., в который вошло около 8000 пациентов, эффективность ВВИГ доказана у тех, кому

терапия назначалась на основании иммунологического обследования и до наступления беременности [53].

Таким образом, несмотря на интенсивные исследования, роль НК-клеток и методы коррекции их функциональной активности в репродукции остаются спорными. Однако уже сейчас можно утверждать, что НК-клетки являются иммунологическим маркером неблагоприятия в процессе наступления и развития беременности. Но нужно помнить о том, что НК — это интегральный показатель, который зависит от многих факторов (пола, воз-

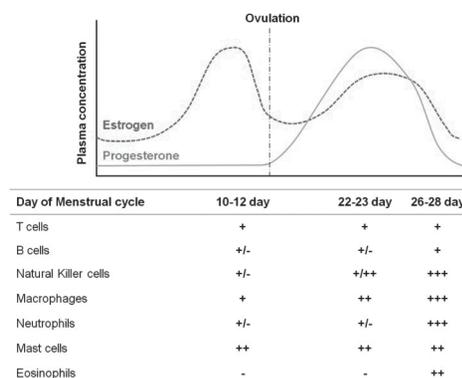


Рис. 2. Содержание различных иммунологических клеток в эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла

Fig. 2. The content of various immunological cells in the endometrium, depending on the phase of the menstrual cycle

раста, фазы менструального цикла, наличия беременности, стресса, физической активности, наличия вирусных инфекций и т. д.). Функциональная активность НК-клеток может быть критерием для назначения иммуномодулирующей терапии, в частности ВВИГ, а также маркером контроля ее эффективности.

В настоящее время основной задачей, которая стоит перед исследователями, является разработка стандартизированного метода оценки активности НК-клеток и их количества в периферической крови, а также разработка норм (референсных значений) для здоровых фертильных женщин и женщин с патологией.

Литература

1. Choudhury S. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):113-34. doi:10.1093/humupd/7.2.113.
2. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril*. 1982;38(4):447-53. doi: 10.1016/S0015-0282(16)46579-9.
3. Sermondade N, Delarouzière V, Ravel C, et al. Characterization of a recurrent poor-quality embryo morphology phenotype and zygote transfer as a rescue strategy. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):403-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.004. Epub 2012 Jan 24.
4. Tan B, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay S. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(6):773-780. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00523.x.
5. Debrock S, Melotte C, Spiessens C, Peeraer K. Pre-implantation genetic screening for aneuploidy of embryos after *in vitro* fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2010;93(2):364-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.072. Epub 2009 Feb 26.
6. Margalioth E, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Human Reproduction*. 2006;21(12):3036-3043. doi:10.1093/humrep/del305.
7. Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(1):81-5. doi: 10.1007/s00404-009-1073-5. Epub 2009 Apr 9.
8. Polanski L, Baumgarten M, Quenby S. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reproductive Bio-Medicine Online*. 2014;28(4):409-423. doi:10.1016/j.rbmo.2013.12.006.
9. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности // Мир медицины. – 1998. – № 11–12. – С. 43. [Kosheleva NG, Pluzhnikova TA. Nevynashivanie beremennosti. *Mir mediciny*. 1998;(11-12):43. (In Russ.)]
10. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. – М., 2011. [Sidel'nikova VM, Suhikh GT. Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Moscow, 2011. (In Russ.)]
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. [Sidel'nikova VM. Privychnaja poterja beremennosti. Moscow, Triada-X; 2002. (In Russ.)]
12. Bashiri A, Harlev A, Agarwal A. Recurrent Pregnancy Loss. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2016.
13. Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. [Bespalova ON. Geneticheskie faktory riska nevynashivanija beremennosti [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
14. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008 [Tetruashvili NK. Rannie poteri beremennosti (immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii). [dissertation] Moscow, 2008. (In Russ.)]
15. Сельков С.А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1996. [Sel'kov SA. Immunologicheskie aspekty nevynashivanija beremennosti. [dissertation] Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
16. Газиева И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2014. [Gazieva IA. Immunopatogeneticheskie mehanizmy formirovanija placentarnoj nedostatochnosti i rannih reproduktivnyh poter'. [dissertation] Ekaterinburg; 2014. (In Russ.)]
17. Сотникова Н.Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта // Российский иммунологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 9–13. [Sotnikova NJu. Immunnye mehanizmy reguljacji invazii trofoblata. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2010;(4):9-13. (In Russ.)]
18. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 9–15. [Ajlamazjan JeK, Pavlov OV, Sel'kov SA. Rol' immunnoj sistemy fetoplacentarnogo kompleksa v mehanizmah prezhdevremennogo preryvanija beremennosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 2004;(2):9-15. (In Russ.)]

19. Mikhailova V, Belyakova K, Selkov S, Sokolov D. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(1):19-26. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26.
20. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 5. – С. 4–9. [Mihajlova VA, Sel'kov SA, Sokolov DI. Fenotipicheskie i funkcional'nye harakteristiki NK-kletok pri bere-mennosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;(5):4-9. (In Russ.)]
21. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, et al. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod*. 1991Jul;6(6):791-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.hum-rep.a137430.
22. Starkey PM, Clover LM, Rees MC. Variation during the menstrual cycle of immune cell populations in human endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;39(3):203-7. doi: 10.1016/0028-2243(91)90058-S
23. Northern AL, Rutter SM, Peterson CM. Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;207(1):81-8. doi: 10.3181/00379727-207-43795.
24. Yovel G, Shakh K, Ben-Eliyahu S. The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):254-62. doi: 10.1006/gyno.2001.6153.
25. Souza SS, Castro FA, Mendonça HC, et al. Influence of menstrual cycle on NK activity. *J Reprod Immunol*. 2001;50(2):151-9. doi: 10.1016/S0165-0378(00)00091-7
26. Григорьева В.В., Сельков С.А., Шапахова О.В., Малыгин А.М. Активность естественных киллеров при различных формах невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология*. – 1991. – № 4. – С. 26–28. [Grigor'eva VV, Sel'kov SA, Shapahova OV, Malygin AM. Aktivnost' estestvennyh killerov pri razlichnyh formah nevnashivaniya bere-mennosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 1991;(4):26-8. (In Russ.)]
27. Gregory CD, Shah LP, Lee H, et al. Cytotoxic reactivity of human natural killer (NK) cells during normal pregnancy: a longitudinal study. *J Clin Lab Immunol*. 1985;18(4):175-81.
28. Gregory CD, Lee H, Scott IV, Golding PR. Phenotypic heterogeneity and recycling capacity of natural killer cells in normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 1987;11(2):135-45. doi: 10.1016/0165-0378(87)90017-9.
29. Ponte M, Cantoni C, Biassoni R. Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(10):5674-9. doi: 10.1073/pnas.96.10.5674.
30. Dosiou C, Giudice L. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives. *Endocrine Reviews*. 2005;26(1):44-62. doi:10.1210/er.2003-0021.
31. Ширшев С.В., Некрасова И.В., Орлова Е.Г. Регуляция фенотипического созревания НК и NKT клеток гормонами репродукции // *Вестник Пермского университета*. – 2008. – Вып. 9(25). – С. 100–103. [Shirshov SV, Nekrasova IV, Orlova EG. Reguljacija fenotipicheskogo sozrevaniya NK i NKT kletok gormonami reprodukcii. *Vestnik Permskogo universiteta*. 2008;9(25):100-3. (In Russ.)]
32. Laskarin G, Strbo N, Sotosek V, Rukavina D, et al. Progesterone directly and indirectly affects perforin expression in cytolytic cells. *Am J Reprod Immunol*. 1999;42(5):312-20. doi: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00107.x.
33. Roussev R, Ng S, Coulam C. Natural Killer Cell Functional Activity Suppression By Intravenous Immunglobulin, Intralipid and Soluble Human Leukocyte Antigen-G. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2007;57(4):262-269. doi:10.1111/j.1600-0897.2007.00473.x.
34. Choudhury S. Human reproductive failure II: Immunogenetic and interacting factors. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):135-160. doi:10.1093/humupd/7.2.135.
35. Beer A, Kwak J, Ruiz J. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed *in vitro* fertilization cycles. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996;35(4):376-382. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00497.x.
36. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V. Fraction of the peripheral blood concentration of CD56+/CD16-/CD3-cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility. *Fertil Steril*. 2003;80(Suppl 2):691-7.
37. Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, et al. An increase in the absolute count of CD56dimCD16+CD69+ NK cells in the peripheral blood is associated with a poorer IVF treatment and pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2395-400. Epub 2004 Aug 19
38. The Role of Natural Killer Cells in Human Fertility. Scientific Impact Paper No. 53, 2016. URL: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_53.pdf (дата обращения: 13.04.2017).
39. Чугунова А.А., Зайнулина М.С., Селютин А.В. Содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток у беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом при лече-

- нии препаратами иммуноглобулинов // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 30–35. [Chugunova AA, Zajnulina MS, Seljutin AV. The content of main subpopulations of immunocompetent cells in pregnant women with miscarriage and antiphospholipid syndrome during intravenous immunoglobulin treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(2):30-5. (In Russ.)]
40. Clark D, Coulam C, Stricker R. Is intravenous immunoglobulins (IVIg) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2006;23(9-10):383. doi: 10.1007/s10815-006-9057-x
41. Cohn EJ, Strong LE, et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc*. 1946;68:459-75. doi: 10.1021/ja01207a034.
42. Агаджанова А.А., Сидельникова В.М. Опыт применения препарата Гамимун-Н у больных с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием беременности // *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. – М., 2005. – С. 28 [Agadzhanova AA, Sidel'nikova VM. Opyt primenenija preparata Gamimun-N u bol'nyh s antifosfolipidnym sindromom i privychnym nevnashivaniem beremennosti. *Materialy VII Rossijskogo foruma "Mat' i ditja"*. (conference proceedings) Moscow; 2005:28. (In Russ.)]
43. Егорян Л.С. Иммуноглобулины в профилактике внутриутробных инфекций: автореф. дис. ... канд.мед. наук. – Ростов на/Д, 2006. [Egorjan LS. Immunoglobuliny v profilaktike vnutriutrobnih infekcij. [dissertation]. Rostov-on-Don; 2006 (In Russ.)]
44. Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного ведения // *Медицинская иммунология*. – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 5–12. [Sel'kov SA, Sokolov DI, Chepanov SV. Immunoreguljatornye jeffekty immunoglobulinov dlja vnutrivennogo vedenija. *Medicinskaja immunologija*. 2013;15(1):5-12. (In Russ.)]
45. *Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии* // Н.Н. Володин, ред. *Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей*. – М., 2001. – С. 72–90. [Formuljar po ispol'zovaniju preparatov immunoglobulinov dlja vnutrivennogo vvedenija v neonatologii. N.N. Volodin, ed. *Protokoly diagnostiki, lechenija i profilaktiki vnutriutrobnih infekcij u novorozhdjonnih detej*. Moscow; 2001: P. 72-90. (In Russ.)]
46. Carp H. *Recurrent Pregnancy Loss*. 2nd ed. Tel Aviv: CRS Press; 255-261.
47. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. Экспериментальное обоснование эндотелиопротекторного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного ведения при акушерской патологии // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 5. – С. 82–89. [Chepanov SV, Sokolov DI, Shlachtenko TN, et al. Experimental rationale for the endothelial protective effect of intravenous immunoglobulins in obstetric disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):82-9. (In Russ.)]
48. Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. Проблема нерегламентированного применения иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 3. – С. 74–80. [Ushkalova EA, Shifman EM. Problema nereglementirovannogo primenenija immunoglobulina dlja vnutrivennogo vvedenija v akusherstve. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;(3):74-80 (In Russ.)]
49. Seshadri S, Sunkara S. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;20(3):429-438. doi:10.1093/humupd/dmt056.
50. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(1):75-84. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01135.x. Epub 2012 Apr 18.
51. Кривonos М.И., Зайнулина М.С., Чепанов С.В., и др. Клинико-иммунологические аспекты ведения женщин с неудачами ВРТ // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – № 5. – С. 89–94. [Krivonos MI, Zaynulina MS, Chepanov SV, et al. Clinical and immunological aspects of treatment women with repeated in-vitro fertilization failure. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;(5):89-94. (In Russ.)]
52. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*. 2007;114(2):-134-42. Epub 2006 Dec 12.
53. Li J, Chen Y, Liu C, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(6):434-47. doi: 10.1111/aji.12170.
54. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, et al. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(2):93-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00924.x.
55. Higuchi K, Aoki K, Kimbara T, Hosoi N. Suppression of natural killer cell activity by monocytes following im-

- munotherapy for recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol.* 1995;33(3):221-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00888.x.
56. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, et al. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1163-9. doi: 10.1093/humrep/15.5.1163.
57. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod.* 2001;16(5):855-61. doi: 10.1093/humrep/16.5.855.
58. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *J Reprod Immunol.* 2002;56(1-2):111-21. doi: 10.1016/S0165-0378(01)00145-0.
59. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, et al. Pre-conceptual natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50(4):351-4. doi: 10.1034/j.1600-0897.2003.00095.x.
60. Roussev R, Ng S, Coulam C. Natural Killer Cell Functional Activity Suppression By Intravenous Immunoglobulin, Intralipid and Soluble Human Leukocyte Antigen-G. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2007;57(4):262-269. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00473.x.
61. Perricone C, De Carolis C, Giacomelli R, et al. High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: a potential new hypothesis. *Rheumatology.* 2007;46(10):1574-8. doi: 10.1093/rheumatology/kem197.
62. Sacks G, Yang Y, Gowen E, et al. Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(5):434-42. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01105.x.
63. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol.* 1996 15;156(10):4027-34.
64. Quenby S, Bates M, Doig T. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2386-91. doi: 10.1093/humrep/14.9.2386.
65. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2727-30. doi: 10.1093/humrep/14.11.2727.
66. Emmer PM, Steegers EA, Kerstens HM. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1072-80. doi: 10.1093/humrep/17.4.1072.
67. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, et al. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod.* 2004;19(4):1018-24. doi: 10.1093/humrep/deh159.
68. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(4):196-202. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.01048.x.
69. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. The German RSA/IVIG Group. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(12):1072-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13584.x.
70. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, et al. Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary recurrent spontaneous abortions and recurrent late spontaneous abortions with i. v. immunoglobulin. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2690-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135769.
71. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34(6):333-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00960.x.
72. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, Wu V. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39(2):82-8. doi: 10.1111/j.1600-0897.1998.tb00339.x.
73. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 1999;14(3):838-41. doi: 10.1093/humrep/14.3.838.
74. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2002;17(3):809-16. doi: 10.1093/humrep/17.3.809.
75. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):728-31. doi: 10.1002/art.10957.
76. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves

live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(1):8-16. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00585.x.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Алана Олеговна Агнаева — ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** forlucky999@mail.ru.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник I акушерского отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Дмитрий Игоревич Соколов — д-р биол. наук, зав. лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** falcojugger@yandex.ru.

Сергей Алексеевич Сельков — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Игорь Юрьевич Коган — профессор, ученый секретарь. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Alana O. Agnaeva — FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** forlucky999@mail.ru.

Olesya N. Bespalova — MD, PhD, DMSc, Leading researcher of the 1st obstetric pregnancy pathology department. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Dmitriy I. Sokolov — DBSc, Head of Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** falcojugger@yandex.ru.

Sergey A. Selkov — MD, professor, Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Igor Yu. Kogan — professor, scientific secretary. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ikogan@mail.ru.