

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 3

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: [info@info.gyn.su](mailto:info@info.gyn.su). Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права защищены.

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА

Линников В.И.

Городской центр планирования семьи и репродукции, Одесса, Украина  
Медико-генетический центр «ГерМедТех», Одесса, Украина

## Резюме

**Цель работы** – изучить клинико-лабораторные показатели влияния препарата внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при комплексной терапии беременных с синдромом потери плода, обусловленным антифосфолипидным синдромом (АФС). **Материалы и методы.** В исследование были включены 63 беременные с синдромом потери плода, обусловленным АФС. В зависимости от проводимой терапии они были разделены на две группы. Пациентки I группы (n=35) получали антикоагулянтную, антиагрегантную и антиоксидантную терапию. Беременные II группы (n=28), помимо традиционной терапии, получали ВВИГ. Лабораторные исследования включали определение волчаночного антикоагулянта, концентрации антикардиолипиновых антител, антител к  $\beta 2$ -гликопротеину, аннексину V, протромбину. Диагностика тромбофилического состояния крови включала определение агрегации тромбоцитов, выявление молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-антитромбин), D-димера (полимеризации тромбина). Оценивали содержание субпопуляционных иммунокомпетентных клеток, а также количество регуляторных Трег-клеток. **Результаты исследования.** В группе пациенток, получавших ВВИГ, отмечено снижение уровня антифосфолипидных антител, маркеров тромбофилии, уменьшение частоты осложнений беременности и улучшение перинатальных показателей. **Заключение.** Выявлено, что иммуномоделирующий эффект препарата, вероятно, связан с его позитивным влиянием на функцию Т-регуляторных лимфоцитов.

## Ключевые слова

Антифосфолипидный синдром, система гемостаза, синдром потери плода, внутривенный иммуноглобулин, иммунокомпетентные лимфоциты.

Статья поступила: 07.08.2015 г.; в доработанном виде: 17.08.2015 г.; принята к печати: 19.09.2015 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Линников В.И. Клинико-лабораторные показатели беременных с антифосфолипидным синдромом при комплексной терапии с применением внутривенного иммуноглобулина. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 3: 11-16.

**CLINICAL LABORATORY INDICATORS OF PREGNANT WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN COMPLEX THERAPY WITH USING INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN**

Linnikov V.I.

City Center for Family Planning and Reproduction, Odessa, Ukraine

Medical Genetics Center "GerMedTeh", Odessa, Ukraine

**Summary**

**Objective:** to study clinical and laboratory indicators of influence of intravenous immunoglobulin (IV-Ig) in complex therapy of pregnant women with syndrome of fetal loss syndrome. **Materials and methods.** Study included 63 pregnant women with fetal loss syndrome caused by APS. They were divided into 2 groups depending on therapy. The patients in group I (n=35) – received anticoagulant, antiplatelet and antioxidant therapy. The patients in group II (n=28), in addition to conventional treatment received IV-Ig. Laboratory studies included determination of antiphospholipid antibodies lupus anticoagulant, concentration of anticardiolipin antibody, antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein, annexin V, prothrombin. Diagnosis of blood thrombophilia included determination of aggregate platelet function, molecular markers of thrombophilia – TAT (fragments of thrombin-antithrombin), D-dimer (fibrin polymerization). Evaluated the content of the main subpopulations of immune cells in the peripheral blood, the absolute and relative abundance of cells with the phenotype CD3 + (T-lymphocytes). **Results.** The results of laboratory and clinical studies of the IV-Ig in the treatment of fetal loss syndrome, which is caused by antiphospholipid syndrome. In the group of pregnant women who received therapy IV-Ig, marked decrease in levels antiphospholipid antibodies, markers of thrombophilia, reducing the frequency of pregnancy complications and improve perinatal indicators. **Conclusion.** It is noted that immune-modulating effect is probably related to its positive impact on the function of T-regulatory lymphocytes.

**Key words**

Antiphospholipid syndrome, hemostasis system, fetal loss syndrome, intravenous immunoglobulin, immunocompetent lymphocytes.

**Received:** 07.08.2015; **in the revised form:** 17.08.2015; **accepted:** 19.09.2015.

**Conflict of interests**

The author declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

**For citation**

Linnikov V.I. Clinical laboratory indicators of pregnant with antiphospholipid syndrome in complex therapy with using intravenous immunoglobulin. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 3: 11-16 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Novoselskogo str., 68/2, of. 101, Odessa, Ukraine, 65039.

E-mail address: germedtech@gmail.com (Linnikov V.).

**Введение**

Антифосфолипидный синдром (АФС) по праву называют синдромом-хамелеоном. При участии различных молекулярных механизмов и взаимодействий развивается целый спектр клинических проявлений.

АФС является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими признаками со стороны различных систем органов – вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС, характеризующейся острой полиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС, инфарктами миокарда, надпочечной недостаточностью и пр. [1].

Антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функ-

цию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание тромбоцитарных и нетромбоцитарных эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, влияние на трофобласт и характеристики эмбриона, приводят к развитию характерной клинической картины – целому спектру тромбоцитарных осложнений в артериальных и венозных сосудах, в системе микроциркуляции по типу ангиопатии, а также к репродуктивным потерям и тяжелым поздним акушерским осложнениям, таким как гестоз, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Изучение антифосфолипидного синдрома невозможно без междисциплинарного подхода. В настоя-

щее время к изучению АФС привлечены клиницисты всех специальностей. Настало время применить эти знания при трактовке разнообразной клиники АФС, изучении критических состояний, рецидивирующих тромбозов и акушерских осложнений.

В этиопатогенезе АФС и обусловленного им синдрома потери плода (СПП) остается много недостаточно изученных вопросов. В последние годы появились исследовательские работы, которые свидетельствуют о важной роли нарушений функции иммунной системы в развитии этой патологии [1-5,13].

Однако необходимо заметить, что в настоящее время нет определенных терапевтических рекомендаций в отношении иммунной терапии АФС. Большое внимание исследователи уделяют иммуносупрессии глюкокортикоидами (при определенном негативном влиянии их на физиологическое течение гестации и непосредственно на плод), а также применению препаратов иммуноглобулинов. Обсуждаются возможности пассивной иммунной терапии путем внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ). Имеются сообщения о ее эффективности при невынашивании беременности [7,13,14].

Среди наиболее эффективных иммуномоделирующих лекарственных средств, используемых в различных областях медицины, важное место занимают препараты для внутривенного введения. Положительный эффект терапии иммуноглобулинами отражен в ряде рандомизированных клинических исследований [12,15].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение естественных регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), которые могут играть важную роль в индукции толерантности к аллоантигенам плода [4,6]. Данные последних лет о способности Treg-клеток ингибировать цитотоксическую активность CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [11] и натуральных киллеров (NK-клеток) [14,16] позволяют рассматривать Treg-клетки в качестве основных претендентов на роль клеток, контролирующих иммунный баланс в системе «мать – плод», а также предположить их участие в патогенезе АФС при беременности. Однако такого рода сообщения в доступной нам литературе практически отсутствуют.

**Цель** настоящего исследования – изучить клинико-лабораторные показатели влияния препарата ВВИГ на течение беременности и ее исход у беременных с СПП, обусловленным АФС.

## Материалы и методы

С целью решения поставленной задачи нами были включены в исследование 63 беременных с СПП, обусловленным АФС. В зависимости от проводимой терапии они были разделены на две группы.

В группе I (n=35) пациентки получали традиционную антикоагулянтную, антиагрегантную и антиоксидантную терапию. Пациентки II группы (n=28), помимо традиционной терапии, получали препарат из группы ВВИГ – иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения – в курсовой дозе 200 мл (5%

раствора 25 мл) внутривенно капельно, 1 раз в неделю, 3 недели подряд в первом и втором триместрах.

Препарат не оказывает тератогенного влияния, имеет двойную вирусинактивацию и отвечает требованиям ВОЗ в отношении внутривенных иммуноглобулинов.

В контрольную группу вошли 25 беременных с физиологическим течением беременности.

По срокам беременности, данным акушерского и гинекологического анамнеза, соматической патологии группы были сопоставимы.

Лабораторные исследования антифосфолипидных антител включали определение волчаночного антикоагулянта, концентрации антикардиолипидных, антифосфатидилсериновых антител, антител к β2-гликопротеину, аннексину V, протромбину.

Диагностика тромбофилического состояния крови включала определение агрегации тромбоцитов: степень и скорость индукции ристомидином, АДФ в концентрации 2 мкМ, выявление концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-антитромбин), D-димера (полимеризация фибрина).

Оценивали также содержание основных субпопуляционных иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследуемых беременных с использованием метода проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Beckton Dickinson, США). Определяли с помощью стандартных наборов абсолютное и относительное содержание лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов), CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов), CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> (NK-клеток). Оценивали также количество регуляторных Treg-клеток, которые обладают способностью подавлять специфическую пролиферацию и эффекторные функции лимфоцитов. Для определения Treg-моноклеары периферической крови, выделенные на градиенте плотности, окрашивали специфическими антителами к CD3, CD4, CD5, CD25, CD127; Treg-клетки определяли по фенотипу CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25 High, CD127 Low [3].

Определение состояния системы гемостаза, уровней антител, иммунологические исследования были проведены до начала лечения, а затем, в конце третьего триместра беременности, – молекулярные маркеры тромбофилии ТАТ и D-димер – ежемесячно.

## Результаты и их обсуждение

При сравнении показателей гемостазиограммы до начала лечения у беременных с СПП, обусловленным АФС, и беременных контрольной группы отмечалась активизация тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза: нарастание максимальной агрегации (Тма) тромбоцитов при стимуляции АДФ в концентрации 2 мкМ, что сопровождалось появлением гиперфункциональных нетипичных агрегатограмм в 100% наблюдений и достоверно значимым, по сравнению с контрольной группой, снижением общего коли-

чества тромбоцитов, что свидетельствовало об активации системы гемостаза (см. табл. 1).

В периферической крови различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток доля Treg-клеток была значительно выше от общего количества CD4+ лимфоцитов у беременных с СПП и АФС. Значение данного показателя было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у беременных с физиологической гестацией (см. табл. 1). Существенных различий не было отмечено в группах обследованных по содержанию CD3+ и CD4+, T-лимфоцитов. В то же время было установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение содержания CD19+ клеток, несколько больший уровень CD8+ T-лимфоцитов. Оценка содержания CD16+/CD56+ (NK-клеток) межгрупповых отличий не выявила.

После проведенных двух курсов иммунотерапии в первом и втором триместрах беременности сравнивали лабораторные показатели беременных I и II групп с контрольной группой (см. табл. 2).

Оценка показателей гемостазиограммы у обследуемых пациенток выявила ряд отличий, прежде всего, в тромбоцитарном звене. Показатели приобрели значения, характерные для физиологической гестации. При этом необходимо отметить, что нормализация этих показателей быстрее происходила у обследуемых беременных II группы: количество тромбоцитов –  $280,3 \pm 20,5$  и  $310,6 \pm 19,6$  тыс.; степень агрегации –  $69,3 \pm 3,8$  и  $64,7 \pm 2,1\%$ ; скорость агрегации –  $68,5 \pm 4,5$  и  $64,4 \pm 2,1\%$ /мин соответственно. Маркеры тромбофилии также приобретали нормальные показатели по

Показатель	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=35)	II группа (n=28)
Тромбоциты, тыс.	$310,5 \pm 24,6$	$138,5 \pm 21,2^*$	$129,0 \pm 29,6^*$
Степень агрегации, %	$62,7 \pm 4,6$	$91,5 \pm 5,7^*$	$94,8 \pm 5,9^*$
Скорость агрегации, %/мин	$69,8 \pm 3,4$	$99,5 \pm 4,6^*$	$93,3 \pm 3,7^*$
РКМФ, мг/%	$4,5 \pm 0,5$	$21,3 \pm 1,3^*$	$20,9 \pm 1,4^*$
TAT, мкг/мл	$2,2 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,4^*$	$5,1 \pm 0,7^*$
D-димер, мкг/мл	$0,40 \pm 0,08$	$1,70 \pm 0,07^*$	$1,80 \pm 0,04^*$
АФА (кардиолипиновые антитела), г/л	$2,8 \pm 1,9$	$20,4 \pm 4,9^*$	$22,7 \pm 4,7^*$
АТ к $\beta 2$ -гликопротеину, МЕ/мл	$14,7 \pm 3,5$	$40,3 \pm 5,5^*$	$44,8 \pm 4,9^*$
АТ к протромбину, МЕ/мл	$3,9 \pm 1,8$	$7,9 \pm 1,9^*$	$9,7 \pm 1,5^*$
АЕ к анексину V, МЕ/мл	$1,7 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,6^*$	$4,1 \pm 0,7^*$
CD3+, %	$74,5 \pm 5,9$	$73,7 \pm 8,8$	$75,3 \pm 6,9$
CD4 T-хелперы, %	$45,9 \pm 4,9$	$47,7 \pm 4,7$	$46,6 \pm 4,8$
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), %	$26,4 \pm 1,5$	$35,4 \pm 1,2^*$	$34,5 \pm 3,2^*$
CD19+ (В-лимфоциты), %	$9,9 \pm 0,7$	$6,9 \pm 1,2^*$	$17,1 \pm 0,9^*$
CD16+, CD56+ (NK-клетки), %	$7,9 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,8$	$6,59 \pm 0,91^*$
Treg-клетки	$8,1 \pm 1,1$	$3,25 \pm 0,29^*$	$3,76 \pm 0,47^*$

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы, уровней антител и иммунограммы у беременных до начала лечения.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Показатель	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=35)	II группа (n=28)
Тромбоциты, тыс	$325,6 \pm 8,8$	$280,0 \pm 20,5^*$	$310,0 \pm 19 \pm 6$
Степень агрегации, %	$58,6 \pm 4,3$	$69,3 \pm 2,3^*$	$64,7 \pm 2,1$
Скорость агрегации, %/мин	$61,5 \pm 3,2$	$68,5 \pm 3,3^*$	$64,4 \pm 2,1$
РКМФ, мг/%	$4,7 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,6$
TAT, мкг/мл	$2,9 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,32$	$3,1 \pm 0,2$
D-димер, мкг/мл	$0,70 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,07$
АФА (кардиолипиновые антитела), г/л	$2,6 \pm 0,8$	$8,1 \pm 1,2^*$	$3,3 \pm 0,8$
АТ к $\beta 2$ -гликопротеину, МЕ/мл	$13,7 \pm 3,5$	$22,6 \pm 2,4^*$	$15,4 \pm 1,6$
АТ к протромбину, МЕ/мл	$3,8 \pm 1,6$	$6,5 \pm 1,4^*$	$3,1 \pm 1,1$
АТ к анексину V, МЕ/мл	$1,9 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,9^*$	$2,1 \pm 0,9$
CD3+, %	$76,1 \pm 3,2$	$74,8 \pm 4,3$	$73,9 \pm 5,2$
CD4+ (Т-хелперы), %	$44,8 \pm 3,6$	$45,4 \pm 5,1$	$46,4 \pm 4,2$
CD8+ (цитотоксические Т лимфоциты), %	$25,9 \pm 3,8$	$34,2 \pm 2,7^*$	$26,6 \pm 2,2$
CD19+ (В-лимфоциты), %	$9,4 \pm 0,7$	$15,4 \pm 1,4^*$	$10,2 \pm 1,2$
CD16+, CD56+ (NK-клетки), %	$8,2 \pm 1,4$	$10,1 \pm 0,9^*$	$8,9 \pm 1,2$
Treg-клетки	$6,46 \pm 0,83$	$3,63 \pm 0,76^*$	$6,17 \pm 1,42$

Таблица 2. Показатели гемостазиограммы, уровней антител иммунограммы в третьем триместре беременности после проведенной терапии.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

отношению к контрольной группе быстрее у беременных II группы: РКМФ –  $5,4 \pm 0,8$  и  $4,8 \pm 0,6$  мг/%; ТАТ –  $3,50 \pm 0,32$  и  $3,10 \pm 0,20$  мкг/мл; D-димер –  $0,80 \pm 0,04$  и  $0,70 \pm 0,07$  мкг/мл соответственно.

Как видно из таблицы 2, если уровень АФА в I группе беременных составил  $8,1 \pm 1,2$  г/л, то у беременных II группы, получавших терапию ВВИГ, значение показателя было значительно меньше ( $p < 0,05$ ) –  $3,3 \pm 0,8$  г/л. Уровень антител к  $\beta 2$ -гликопротеину был достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше –  $15,4 \pm 1,6$  МЕ/мл по сравнению с беременными I группы –  $22,6 \pm 2,40$  МЕ/мл. Таким образом, лечение ВВИГ приводило к троекратному снижению уровня этих антител. Уровень антител к аннексину V до начала лечения ВВИГ во II группе составил  $4,2 \pm 0,7$  МЕ/мл, а после проведенной терапии достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился до  $2,1 \pm 0,9$  МЕ/мл. Также достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился уровень антител к протромбину – с  $9,7 \pm 1,5$  до  $3,1 \pm 1,1$  МЕ/мл. У обследуемых беременных I группы обнаруживался волчаночный антикоагулянт, тогда как у пациенток II группы он не определялся.

Как представлено в таблице 2, после проведенного лечения было отмечено изменение уровня Трег-клеток у женщин, получивших ВВИГ, – его уровень возрос практически до такового в контрольной группе –  $6,17 \pm 1,42\%$ , в то время как у беременных I группы количество этих клеток оставалось прежним –  $3,63 \pm 0,76\%$ .

Существенных различий не было отмечено в группах обследованных беременных по содержанию в периферической крови CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов. В то же время применение ВВИГ способствовало нормализации уровня В-лимфоцитов: их содержание у пациенток II группы снизилось до  $10,2 \pm 1,2\%$  и было по-прежнему достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже такового в I группе беременных  $15,4 \pm 1,4\%$ . Отмечено было также выраженное снижение уровня CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов –  $26,6 \pm 2,2\%$ . Последнее было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже такового у пациенток I группы –  $34,2 \pm 2,7\%$ . Оценка содержания CD16+/CD56+ (NK-клеток) выявила, что после лечения ВВИГ было зарегистрировано повышение содержания этих лимфоцитов у беременных до  $10,9 \pm 1,2\%$ , что было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше соответствующего значения в I группе обследуемых –  $8,1 \pm 1,2\%$ .

Оценка частоты и характера осложнений течения беременности у обследуемых женщин показала, что в первом и втором триместрах угроза прерывания беременности была отмечена у 9 (25,7%) беременных I группы, а у беременных II группы достоверно ( $p < 0,05$ ) реже – у 4 (14,3%).

Наиболее частыми осложнениями в третьем триместре беременности являлись угроза преждевременных родов, плацентарная недостаточность. Отличия в структуре осложнений в группах обследуемых беременных были достоверными. Так, в 5 (14,2%) случаях у беременных I группы отмечалась угроза преждевременных родов, значение этого показателя было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем во II группе, где угроза преждевременных родов была лишь у 2 (7,1%)

пациенток. Достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще – в 9 (25,7%) случаях – у пациенток, которым проводили традиционную антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, чем во II группе – 3 (10,7%), проявлялось нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Оценка новорожденных по шкале Апгар показала, что значение показателя 8-9 баллов было отмечено у 85,7% новорожденных у II группы обследуемых и у 77,1% – I группы.

Полученные данные свидетельствуют, что терапия ВВИГ существенно влияет на течение беременности и родов у женщин с СПП, обусловленным наличием АФС, снижая частоту осложнений и улучшая перинатальные исходы. В ряде исследований было показано, что с помощью активной и пассивной иммунотерапии во многих случаях удается предотвратить у беременных с СПП и АФС тромбофилические осложнения, вызванные антифосфолипидными антителами [17]. Полученные нами данные согласуются с этими исследованиями: отмечены нормализация показателей системы гемостаза, значительное снижение уровней антифосфолипидных антител у пациенток, которые получали ВВИГ. По-видимому, состояние свертывающей системы крови у беременных опосредовано иммуномодулирующим и противовоспалительным действием ВВИГ. Полагают, что в основе этих механизмов действия лежат следующие процессы:

- воздействие на иммунную систему с помощью идиотипических антител, содержащихся в этих препаратах;
- уменьшение выработки аутоантител в результате подавления активности В-клеток;
- нейтрализация аутоантител и аутоантигенов;
- частичное восстановление иммунного баланса;
- влияние на активность эндотелия;
- подавление воспалительных реакций за счет кратковременной ретикулоэндотелиальной блокады рецепторов и уменьшения высвобождения воспалительных медиаторов;
- уменьшение образования новых или элиминирование имеющихся осложнений иммунных комплексов [8-10].

По современным представлениям, в большинстве этих процессов участвуют Трег-клетки, что подтвердили и наши исследования. Было установлено, что применение препарата ВВИГ способствовало нормализации баланса иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследованных беременных, в частности продемонстрировано увеличение уровня Трег-клеток.

В ряде исследований показано, что применение иммуноглобулинов более эффективно у женщин с СПП, так как именно у них чаще определяется высокий уровень NK-клеток [12].

По мнению В.М. Сидельниковой (2005), показание для введения препаратов иммуноглобулинов определяется высоким уровнем лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, повышенным уровнем NK-клеток в периферической крови и повышенным

уровнем провоспалительных цитокинов в крови или в слизи цервикального канала [5].

## Заключение

Полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что одним из вероятных механизмов нормализующего действия ВВИГ является нормализация уровня Т-регуляторных лимфоцитов у беремен-

ных с СПП и АФС. Таким образом, подтверждение клинической эффективности используемого препарата служит основанием для дальнейшего изучения механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток, которые, очевидно, лежат в основе выявленных эффектов улучшения показателей гестационного процесса, родов и послеродового периода у женщин с антифосфолипидным синдромом.

## Литература:

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. Практическая медицина. 2012; 5: 9-20.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймуратова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2013; 485 с.
- Сельков А.В., Селютин А.В. Методы определения содержания Т-регуляторных клеток в периферической крови. Лабораторная диагностика. 2008; 4: 19-21.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М. 2005; 304-307.
- Ярилин А.А., Донецкова Ф.Д. Регуляторные Т-клетки, зависящие от фактора FOXP3, и перспективы их изучения при беременности. *Rus J. Immunol.* 2005; 9: 149-152.
- Branch D.W., Peaceman A.M., Silver R.K. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182 (1): 122-127.
- Carp H., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin. Rev. Allegy Immunol.* 2005; 29 (3): 327-332.
- Coulam C.D., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryotransfer. *J. Ass. Reprod. Genet.* 2003; 20: 58-62.
- Guerin L.R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Human Reproduction Update.* 2009; 15 (5): 535-571.
- Chen M.L., Pittet M.J., Gorelik Regulatry I. T-cells suppress tumor-specific CD8 T-cell cytotoxicity through TGF- $\beta$  signals in vivo. *Proc. Nath. Acaci. Sci USA.* 2005; 102: 409-424.
- Christiansen O.D. 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: 809-816.
- Shoenfeld Y., Kutz U. IVIG therapy in autoimmunity and related disorders our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005; 38 (2): 123-137.
- Stricker R.B., Stenleitner A., Winger E.E. Intravenous immunoglobulin therapy for immunologic abortion. *Clin. Appl. Rev.* 2002; 43: 187-199.
- Stephenson M. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *M. Stephenson. Hum. Reprod.* 2010; 25 (9): 2203-1209.
- Tzronkowski P., Sztit E., Mysliwska E. CD4+ CD25+ T-regulatory cells inhibit human cytotoxic activity of CTL and NK-cells in humans – impact of immunosensence. *Clin. Immunol.* 2006; 119: 307-312.
- Triolo G. IVIG in pregnancy. *Lupus.* 2004; 13 (9): 731-736.
- Christiansen O.D. 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: 809-816.
- Shoenfeld Y., Kutz U. IVIG therapy in autoimmunity and related disorders our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005; 38 (2): 123-137.
- Stricker R.B., Stenleitner A., Winger E.E. Intravenous immunoglobulin therapy for immunologic abortion. *Clin. Appl. Rev.* 2002; 43: 187-199.
- Stephenson M. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *M. Stephenson. Hum. Reprod.* 2010; 25 (9): 2203-1209.
- Tzronkowski P., Sztit E., Mysliwska E. CD4+ CD25+ T-regulatory cells inhibit human cytotoxic activity of CTL and NK-cells in humans – impact of immunosensence. *Clin. Immunol.* 2006; 119: 307-312.
- Triolo G. IVIG in pregnancy. *Lupus.* 2004; 13 (9): 731-736.

## References:

- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V. *Prakticheskaya meditsina.* 2012; 5: 9-20.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [*Trombofiliya i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoi praktike (in Russian)*]. Moscow. 2003; 904 s.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuratova S.M., Dolgushina N.V., Yudaeva L.S., Khizroeva D.Kh., Akin'shina S.V. Antiphospholipid syndrome – the immune thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Antifosfolipidnyi sindrom – immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2013; 485 s.
- Sel'kov A.V., Selyutin A.V. *Laboratornaya diagnostika.* 2008; 4: 19-21.
- Sidel'nikova V.M. The usual pregnancy loss [*Privychnaya poterya beremennosti (in Russian)*]. Moscow. 2005; 304-307.
- Yarilin A.A., Donetskova F.D. Regulatory T-cells, dependent on FOXP3, and perspectives of their study in pregnancy. *Rus J. Immunol.* 2005; 9: 149-152.
- Branch D.W., Peaceman A.M., Silver R.K. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182 (1): 122-127.
- Carp H., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin. Rev. Allegy Immunol.* 2005; 29 (3): 327-332.
- Coulam C.D., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryotransfer. *J. Ass. Reprod. Genet.* 2003; 20: 58-62.
- Guerin L.R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Human Reproduction Update.* 2009; 15 (5): 535-571.
- Chen M.L., Pittet M.J., Gorelik Regulatry I. T-cells suppress tumor-specific CD8 T-cell cytotoxicity through TGF- $\beta$  signals in vivo. *Proc. Nath. Acaci. Sci USA.* 2005; 102: 409-424.
- Christiansen O.D. 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: 809-816.
- Shoenfeld Y., Kutz U. IVIG therapy in autoimmunity and related disorders our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005; 38 (2): 123-137.
- Stricker R.B., Stenleitner A., Winger E.E. Intravenous immunoglobulin therapy for immunologic abortion. *Clin. Appl. Rev.* 2002; 43: 187-199.
- Stephenson M. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *M. Stephenson. Hum. Reprod.* 2010; 25 (9): 2203-1209.
- Tzronkowski P., Sztit E., Mysliwska E. CD4+ CD25+ T-regulatory cells inhibit human cytotoxic activity of CTL and NK-cells in humans – impact of immunosensence. *Clin. Immunol.* 2006; 119: 307-312.
- Triolo G. IVIG in pregnancy. *Lupus.* 2004; 13 (9): 731-736.

## Сведения об авторах:

Линников Валерий Иванович – д.м.н., профессор, научный консультант медико-генетического центра «ГерМедТех». Адрес: ул. Новосельского, 68/2, оф. 101, г. Одесса, Украина, 65039. Тел.: +380679169105. E-mail: germedtech@gmail.com.

## About the authors:

Linnikov Valerii Ivanovich – MD, professor, Senior scientific consultant, Medical Genetic Center «GerMedTech». Address: Novoselskogo str., 68/2, of. 101, Odessa, Ukraine, 65039. Tel.: +38 (067) 916-91-05. E-mail: germedtech@gmail.com.