

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ**

## **для АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**

Допущено  
Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия  
для студентов учреждений высшего образования  
по специальности «Лечебное дело»  
профиля субординатуры «Акушерство и гинекология»



Минск  
«Вышэйшая школа»

2021

УДК 618.1/.2:616-097(075.8)

ББК 57.1я73

К49

Авторы: Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, О.В. Ищенко, И.В. Семенова, В.В. Янченко, Н.С. Аляхнович, И.Н. Щурок

Рецензенты: кафедра клинической лабораторной диагностики, алергологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор *И.А. Новикова*); профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии Гродненского государственного медицинского университета доктор медицинских наук, профессор *С.А. Ляликов*

**К49** **Клиническая** иммунопатология для акушеров-гинекологов : учебное пособие / Д. К. Новиков [и др.] – Минск : Вышэйшая школа, 2021. – 224 с. : ил.

ISBN 978-985-06-3358-3.

Представлены заболевания, развивающиеся при нарушении функции системы иммунитета. Отражены клинические проявления, диагностика, в том числе дифференциальная, и теория иммуно- и алергопатологии у гинекологических пациенток, беременных и кормящих женщин. Содержатся современные представления о клинической иммунопатологии.

Для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело» профиля субординатуры «Акушерство и гинекология».

**УДК 618.1/.2:616-097(075.8)**

**ББК 57.1я73**

*Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.*

**ISBN 978-985-06-3358-3**

© Оформление. УП «Издательство  
«Вышэйшая школа»», 2021

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная иммунология изучает биологические механизмы иммуногенеза на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях. Благодаря этим исследованиям иммунология приблизилась к познанию самых загадочных молекулярных механизмов распознавания антигенов, синтеза антител, их структуры и функций. В учебном пособии представлены современные сведения о местном и общем иммунитете здоровых женщин, иммунологии оплодотворения, иммунологических взаимоотношениях мать – плод. Особое внимание уделено актуальным вопросам иммунологии репродукции, описаны клинические проявления, методы диагностики и терапии иммунного бесплодия, невынашивания беременности, иммунопатологии осложненной беременности.

Медицинской проблемой являются клинические проявления иммунодефицитов у женщин: рецидивирующие урогенитальные инфекции, кандидозные вульвовагиниты, поражения вирусом папилломы человека и т.д. В пособии представлены сведения о распространенности, вариантах терапии и профилактики первичных и вторичных иммунодефицитов у женщин, в том числе наследственного ангионевротического отека и вируса иммунодефицита человека.

За последнее десятилетие понимание аллергических заболеваний, их диагностика, профилактика и лечение значительно продвинулись вперед. Параллельно с этим наблюдаются рост распространенности, изменения спектра и тяжести аллергии. Такие заболевания, как бронхиальная астма, пищевая, лекарственная и латексная аллергии, могут быть опасными для жизни, если их не диагностировать и не лечить должным образом.

Акушер-гинеколог в своей практике встречается как с системными экзогенными аллергическими заболеваниями, так и с локальными формами аллергии женских половых органов. Последние главы пособия включают сведения об аллергических заболеваниях в акушерстве и гинекологии, отражают современные методы их терапии, диагностики и профилактики. Успехи, достигнутые иммунологией и аллергологией за последние десятилетия, позволили не только решить ряд медицинских проблем, но и стимулировать интерес врачей разных специальностей.

Учебное пособие предназначено для студентов профиля субординатуры «Акушерство и гинекология» учреждений высшего образования по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело». В пособии последовательно отражены основные разделы иммунологии и аллергологии в практике акушера-гинеколога.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААО – аллергический ангионевротический отек  
АВ – аэробный вагинит  
АД – артериальное давление  
АБЖПО – аллергические болезни женских половых органов  
АБПО – аллергические болезни половых органов  
АКК – аминокaproновая кислота  
АКЛ – антитела к кардиолипину  
АлАТ – аланин-аминотрансфераза  
АПК – антигенпрезентирующие клетки  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АР – аллергический ринит  
АРВП – антиретровирусная профилактика  
АРВ-препараты – антиретровирусные препараты  
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза  
АСАТ – антиспермальные антитела  
АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия  
АтД – атопический дерматит  
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота  
АФ – анафилаксия  
АФС – антифосфолипидный синдром  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
АШ – анафилактический шок  
БА – бронхиальная астма  
БАК – биохимический анализ крови  
БВ – бактериальный вагиноз  
ВА – волчаночный антикоагулянт  
ВАЛТ – внутривлагалищная аутолимфоцитотерапия  
ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины  
ВВЧ – высокоочищенные вирусоподобные частицы  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВПЧ – вирус папилломы человека  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГЭ/МЛ – геномный эквивалент на миллиметр биоматериала  
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор  
ДВ – дисбактериоз влагалища  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖПО – женские половые органы  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИНФ (IFN) – интерферон

ИРИ – иммунорегуляторный индекс  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КВВ – кандидозный вульвовагинит  
КВЧ – крайне высокие частоты  
КО – кининовые отеки  
КОЭ – колониеобразующие единицы  
ЛА – лекарственная аллергия  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛС – лекарственные средства  
МА – молекула антиген  
МЗ – Министерство здравоохранения  
МНО – международное нормализованное отношение  
НАО – наследственный ангионевротический отек  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ОАК – общий анализ крови  
ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРЗ – острое респираторное заболевание  
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ПАО – приобретенный ангионевротический отек  
ПИБФ – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор  
ПИД – первичный иммунодефицит  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭГ – полиэтиленгликоль  
РААКИ – Российская ассоциация аллергологов и клинических

иммунологов

РАСТ – радиоаллергосорбентный тест  
РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов  
РИФ – реакция иммунофлюоресценции  
РКСК – распространенный кожно-слизистый кандидоз  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СЗП – свежемороженая плазма  
СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПГ – спирография  
СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита  
СРБ – С-реактивный белок  
ТАБ – тест активации базофилов  
тГКС – топические глюкокортикостероиды  
ТК – транексамовая кислота  
ТРФ-β – трансформирующий ростовой фактор β  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УГИ – урогенитальные инфекции  
УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФНО $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь  
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭАЖ – эмболия амниотической жидкостью  
ЭАЛТ – эндоназальная аутолимфоцитотерапия  
ЭИФТ – экстракорпоральная иммунофармакотерапия  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
ЭОВ – эмболия околоплодными водами  
АСТ – asthma control test  
АУФИ – Absolute uterine factor of infertility (абсолютный маточный фактор бесплодия)  
BALT – Bronchial-associated lymphoid tissue (лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами)  
С1-INH – ингибитор эстеразы компонента комплемента С1  
ССЛ – хемокиновый лиганд  
CD – кластер дифференцировки  
DGL – гранулярные супрессорные клетки  
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (иммуноферментный анализ)  
FCGRT – Fc fragment of IgG receptor and transporter (неонатальный рецептор-транспортер)  
FDA – Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)  
FFP – fresh frozen plasma (свежезамороженная плазма)  
GALT1 – gut-associated lymphoid tissue (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань пищевода, желудка, тонкого кишечника)  
GALT2 – gut-associated lymphoid tissue (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань толстой кишки, мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки и маточных труб)  
Gd – гликодеин  
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
HAS – Humas serum albumin (человеческий сывороточный альбумин)  
НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия  
HLA – human leukocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)  
HPV – human papilloma virus (вирус папилломы человека)  
IBF – immunoglobulin binding factor (иммуноглобулинсвязывающий фактор)

ICSI – intracytoplasmic sperm injection (введение сперматозоида внутрь яйцеклетки)

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

LCR-35 – Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini

MALT – mucosa-associated lymphoid tissue (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми)

MAR-тест (MAP) – mixed antiglobulin / agglutination reaction (тест на смешанную антиглобулиновую реакцию)

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

MMP – matrix metalloproteinases (матриксные металлопротеиназы)

NALT – nasopharyngeal-associated lymphoid tissue (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань носа, конъюнктивы, слезных протоков, рта и ротоглотки)

NK-клетки – натуральные киллеры

NOD (NLRs) – Nod-like receptor (NOD-подобный рецептор)

PAF – platelet-activating factor (тромбоцит-активирующий фактор)

PAMP – pathogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

Pg – простагландин

PLL – поли-L-лизин

PRRs – pattern-recognition receptors (врожденные рецепторы, распознающие молекулярные образы)

PUVA-терапия – psoralens ultraviolet A (фотохимиотерапия)

RIA – радиоиммуноанализ

RIG – RIG-like receptors (RIG-подобный рецептор)

RLRs – RIG-like receptors

SALT – skin-associated lymphoid tissue (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань кожи)

SDP – solvent detergent plasma (очищенная плазма)

sIg – секреторный иммуноглобулин

TALT – trachea-associated lymphoid tissue (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань носоглотки, евстахиевой трубы, уха)

TGFβ – трансформирующий фактор роста β

Th – Т-хелперы

TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases (ингибитор матриксных металлопротеиназ)

TLR – toll-like receptor (toll-подобный рецептор)

T-reg – Т-регуляторные клетки

TSLP – thymic stromal lymphopoietin (тимический стромальный лимфопоэтин)

UVB – фототерапия, ультрафиолетовые лучи группы В

β<sub>2</sub>GP – β<sub>2</sub>-гликопротеин

## ГЛАВА 1. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Знание устройства системы иммунитета у женщин является неотъемлемой частью современного медицинского образования врачей акушеров-гинекологов. Понимание нормального строения и функционирования иммунитета женщины представляет собой основу понимания причин, патогенеза, диагностики и лечения иммунопатологии репродукции.

### Местный иммунитет здоровых женщин

Показатели *системного иммунитета* женщин в разных фазах мен-струального цикла достоверно не изменяются, а также существенно не отличаются от показателей у мужчин (табл. 1).

Таблица 1. Показатели иммунограммы здоровых женщин

Показатель	Количество
Т-лимфоциты CD2 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> (CD – кластер дифференцировки)	65–75%, 70 ± 6%
Т-хелперы CD4 <sup>+</sup>	35–42%, 39 ± 3,0
Т-цитотоксические CD8 <sup>+</sup>	18–31%, 20 ± 2,8%
Процент лимфоцитов, трансформирующихся в басты	58 ± 2%
Стимуляция антилимфоцитарными антителами	73 ± 5,2%
Фагоцитарный индекс (процент фагоцитов, участвующих в фагоцитозе)	70 ± 21%
Фагоцитарное число (среднее количество патогенов, поглощенных одним нейтрофилом крови)	3,7 ± 0,6
Уровни иммуноглобулинов в крови:	
IgG	11 ± 2,5 г/л
IgM	0,9 ± 0,2 г/л
IgA	1,8 ± 0,3 г/л
IgE	До 100 МЕ/мл

Уровни иммуноглобулинов в крови у отдельных женщин, как и у мужчин, могут быть низкими (IgG – 7 г/л, IgM – 0,5 г/л, IgA – 0,9 г/л), т.е. на грани иммунодефицита, или, наоборот, повышенными (IgG – 18 г/л, IgM – 1,7 г/л, IgA – 3,5 г/л), но по группам не различаются.



*Мукозальный иммунитет* является ключевой подсистемой иммунитета, обеспечивающей защиту организма женщины от патогенов, внедряющихся через слизистые. Его составные элементы – эпителий барьерных органов и мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT), состоящая из шести локальных частей:

- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань носа, конъюнктивы, слезных протоков, рта и ротоглотки – NALT;
- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань носоглотки, евстахиевой трубы, уха – TALT;
- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань трахеи, бронхов, легких, молочных желез, включая подмышечные лимфатические узлы, – BALT;
- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань пищевода, желудка, тонкого кишечника – GALT1;
- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань толстой кишки, мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки и маточных труб – GALT2;
- мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань кожи – SALT.

Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань формируется еще в процессе эмбриогенеза и очень сильно зависит от IL-7 и его рецептора.

При тяжелом комбинированном иммунодефиците, когда на лимфоцитах отсутствует общая гамма-цепь интерлейкиновых рецепторов ( $\gamma$ C), всегда нарушен мукозальный иммунитет, что проявляется клинически инфекциями слизистых, возникающими сразу после рождения.

Ключевым элементом мукозального иммунитета является *муцин* (высокогликозилированный белок большой молекулярной массы). Муцин присутствует в двух формах: секреторной, образуемой бокаловидными клетками, и мембраносвязанной, образуемой самими эпителиоцитами.

У человека идентифицированы следующие муцины: MUC1 (DF3), MUC3A, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16 (CA125), MUC17, MUC20, MUC21, MUC22. Они являются основными защитными компонентами клеточных мембран и располагаются на апикальной стороне эпителиальных клеток. Так, MUC5AC и MUC5B крайне важны для защиты матки, MUC1 и MUC16 – маточных труб и эндометрия, MUC4 – шейки матки и влагалища, MUC22 – эпителиальных клеток влагалища. Резкое увеличение концентрации MUC16 (CA125) в плазме крови – это неспецифический прогностический маркер рака яичников.

Внеклеточный домен муцина в основном состоит из переменного числа tandemных пептидных повторов. Молекулы муцина могут возвышаться над клеточной мембраной на высоту до 500 нм, что намного выше всех других мембранно-ассоциированных белков клетки. Таким образом они экранируют клеточные рецепторы и сами мембраны от контакта с рецепторами патогенных вирусов, бактерий и грибов. Из-за высокой степени гликозилирования распадающиеся муцины являются источником энергии и создают оптимальную питательную среду для сапрофитной микробиоты, ассоциированной со слизью, которая в состоянии здоровья находится в симбиотических отношениях с хозяином и предотвращает колонизацию слизистой патогенными инфекционными агентами (вирусами, бактериями, грибами).

Микробиота составляет важную часть местной защиты и определяет феномен «колониальной резистентности», когда чистота влагалища определяется не стерильностью, а наличием естественной полезной микрофлоры. К такой микрофлоре относятся палочка Додерлейна – род *Lactobacillus spp.* (95–98%), микроаэрофилы или анаэробы – *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei* и др. В свою очередь *Lactobacillus* создают кислую среду (pH 4–6) и препятствуют росту патогенной флоры подобно тому, как кишечная палочка в кишечнике. Нормальный слизистый секрет влагалища содержит  $10^8$ – $10^{12}$  КОЕ/мл лакто- и бифидобактерий, пептострептококков, которые составляют до 90% всей микрофлоры этого органа. Микробиоценоз может включать также непатогенные коринебактерии и коагулазоотрицательные стафилококки, иногда бактериоиды в низких титрах. Сапрофитная микробиота постоянно стимулирует эпителиоциты к синтезу защитных белков (лизоцима, дефензинов, лактоферрина, кателицидина), интерферонов, к миграции фагоцитов, секреции sIgA (секреторный иммуноглобулин) и самих муцинов. Эпителий постоянно регенерирует, а для этого требуется большое количество энергии, липидов, аминокислот, углеводов, витаминов, микро- и макроэлементов. Сапрофитная микробиота в свою очередь продуцирует липиды, органические кислоты, в том числе и незаменимые аминокислоты, молочную кислоту, необходимые эпителиоцитам витамины.

*Мукозальный иммунитет* влагалища является первой линией защиты организма от инфекций и представлен гуморальными и клеточными факторами системы иммунитета. Бактери-

цидные и бактериостатические, противовирусные и противопаразитарные факторы (лизоцим, естественные антитела,  $\beta$ -лизины, пентраксины (С-реактивный белок), фибронектин,  $\alpha 2$ -макроглобулин, интерфероны, антимикробные пептиды (дефензины, кателицидины), коллектины), содержащиеся в слизи и клетках, обеспечивают местную защиту. Лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры) фагоцитируют и разрушают множество патогенных микроорганизмов. До 70% плазмочитов слизистых оболочек секретируют IgA, эпителиальные клетки синтезируют его секреторный компонент, определяющий устойчивость димерной молекулы IgA к ферментам слизистой. Функцией sIgA является опсонизация микробов и соответственно препятствие их адгезии и образования колоний на слизистой оболочке. Специфичность иммунитета урогенитального тракта создается мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью.

В целом противoinфекционный иммунитет половых органов обеспечивается такими же механизмами, как и других слизистых оболочек и тканей. Однако в организме женщины эпителий слизистой, как и другие компоненты местного иммунитета репродуктивных органов, выполняют двойную задачу. Во-первых, обеспечивают имплантацию и сохраняют толерантность к будущему плоду с наполовину чужеродным набором генетического материала от отца. Во-вторых, противостоят многочисленным инфекциям, передающимся половым путем. Важную роль в поддержании этого баланса играют женские половые гормоны – эстрадиол и прогестерон.

Различают нижние (влагалище, наружная часть шейки матки) и верхние (внутренняя часть шейки, матка и фаллопиевы трубы) женские половые органы. Каждый отдел имеет определенные репродуктивные функции (контакт со спермой, движение оплодотворенной яйцеклетки, ее питание и имплантация), которые соответствуют фазе менструального цикла. Половые гормоны координируют уникальные функции эпителия, фибробластов стромы и клеток иммунитета, что оптимизирует условия как для материнской защиты, так и для выживания плода.

Многослойный сквамозный эпителий нижних отделов, однослойный цилиндрический эпителий верхних отделов, плотный слой стромальных фибробластов и динамические популяции лейкоцитов (6–20% от всех клеток, с наибольшим количеством в верхних отделах, чем в нижних) являются

главными клетками, осуществляющими иммунные функции в женской репродуктивной системе. Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>) — самая распространенная субпопуляция иммунных клеток в репродуктивных органах, причем их больше в нижних отделах в отличие от гранулоцитов (CD66b<sup>+</sup>) и натуральных киллеров (НК-клетки), которые чаще встречаются в верхних отделах.

Врожденные рецепторы, распознающие молекулярные образы (pattern-recognition receptors (PRRs)), включая Toll-like receptors (TLRs), RIG-like receptors (RLRs) и NOD-like receptors (NLRs), важны для первичного распознавания патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMPs) и ответа на патогены. Например, TLR7 и RIG-I распознают возбудителя вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), тогда как TLR2 и TLR4 — *C. trachomatis*, TLR2 — *N. gonorrhoeae*. Наибольшая экспрессия PRR-рецепторов, распознающих бактериальные антигены, наблюдается в верхних отделах половой системы, так как в нижних отделах важно снизить ответ на бактерий-комменсалов, постоянно там обитающих. Вирусраспознающие рецепторы TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессированы по всем отделам репродуктивных органов, отражая важность идентификации внутриклеточных патогенов на всем протяжении уrogenитального тракта. Экспрессия TLR-рецепторов ниже в пролиферативную фазу цикла, чем в секреторную.

Эндоцервикальные эпителиальные клетки секретируют отрицательно заряженные высокомолекулярные гликопротеины — *муцины*. Они являются главным компонентом слизи, которая окружает патогены и не дает им достичь эпителия. Экспрессия генов муцинов меняется в разные фазы менструального цикла, что ведет к изменению свойств цервикальной слизи. Так, эстрогены делают ее тонкой и водянистой, что способствует движению сперматозоидов в матку (пролиферативная фаза и овуляция), в то время как прогестерон обуславливает вязкость слизи и останавливает движение в верхние отделы (секреторная фаза).

Половые гормоны обуславливают динамику секреторного IgA в цервикальной слизи. Снижение уровня sIgA в фазе овуляции способствует возможности зачатия. Максимальные его уровни в пре- и постменструальных периодах обеспечивают защиту слизистой оболочки от инфекции. Так, количество IgA, выявленного анти-а-антителами, в фазе пролиферации равнялось  $0,74 \pm 0,06$  г/л, овуляции —  $0,43 \pm 0,06$  г/л, секрети —

$0,81 \pm 0,12$ , а уровень его секреторного компонента (продукта клеток эпителия) –  $1,11 \pm 0,16$  г/л,  $0,63 \pm 0,08$  г/л,  $1,71 \pm 0,20$  г/л соответственно.

Уровень IgG в слизи в течение менструального цикла не различался ( $1,07 \pm 0,11$  г/л;  $1,09 \pm 0,92$  г/л;  $1,10 \pm 0,11$  г/л); IgM – отсутствовал в цервикальной слизи, если не было инфекции.

Успешная имплантация оплодотворенной яйцеклетки напрямую связана с иммунной регуляцией, которая контролирует как ремоделирование тканей, так и толерантность к чужеродному. Функции иммунитета, распределение лейкоцитов специфически контролируются ростовыми факторами, цитокинами и хемокинами. Хемокины – цитокины, привлекающие лейкоциты (CCL4 (хемокиновый лиганд, также известен как MIP1 $\beta$ ), CCL14, CCL16 и CCL21), вырабатываются эпителием и стромальными фибробластами под действием половых гормонов.

По данным многочисленных исследований, число клеток иммунной системы в эндометрии увеличивается в позднюю секреторную фазу и во время менструации, в то время как в нижних отделах гениталий их число остается постоянным. Это объясняется активным ангиогенезом первой фазы цикла и привлечением хемокинами лейкоцитов, включая натуральные киллеры, макрофаги и нейтрофилы.

В секреторной фазе в слизистой увеличивается число активированных Т-клеток, в эндометрии это часто CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, а в его строме много CD2<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов, но меньше CD16<sup>+</sup>-натуральных киллеров с «незрелым» фенотипом.

Т-клетки составляют 40–50% лейкоцитов генитального тракта и во время фазы пролиферации формируют лимфоидные агрегаты в матке, которые состоят из В-клеток, окруженных CD8<sup>+</sup> Т-клетками, снаружи «энкапсулированы» макрофагами. Агрегаты увеличиваются в размерах и сохраняются в течение секреторной фазы, вероятно, чтобы предотвратить потерю клеточной памяти во время менструации. Кроме того, формирование агрегатов уменьшает активность цитотоксических лимфоцитов в отторжении наполовину аллогенного импланта.

Т-регуляторные клетки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> (T-reg) также находятся под гормональным влиянием. В эндометрии в пролиферативную фазу их количество растет, потом снижается. В периферической крови в соответствии с фазами менструального цикла их количество изменяется по такому же принципу.

Интересно, что снижения T-reg в секреторную фазу не происходит в случае повторяющихся спонтанных абортот или эндометриоза.

T-хелперы типа 17 (Th17), ответственные за защиту от внеклеточных бактерий и грибов, расположены в нижних отделах гениталий. Увеличение их количества в периферической крови часто связано с прерыванием беременности.

Макрофаги составляют около 10–20% всех клеток и находятся в эндометрии непосредственно под эпителием. Количество CD68<sup>+</sup>-макрофагов увеличивается во время менструации.

Натуральные киллеры составляют примерно 30% лейкоцитов эндометрия во время овуляции. Их привлекают хемокины CXCL10, CXCL11 и интерлейкин IL-15, уровни которых регулируются половыми гормонами.

Состав микрофлоры влагалища также зависит от уровня половых гормонов в крови и *изменяется* в течение фаз менструального цикла, при беременности и в послеродовом периоде. С началом менструации pH среды возрастает, на 2-й день цикла до 6,6, что связано с появлением элементов крови и разрушающихся клеток эндотелия. Количество лактобацилл уменьшается, при этом увеличивается уровень других бактерий. После окончания менструального кровотечения популяция лактобацилл увеличивается до исходного уровня и обеспечивает уровень pH 4,1 на 14-й день цикла (овуляция).

Изучение множественных иммунологических параметров верхних и нижних отделов репродуктивного тракта, находящихся под действием половых гормонов, позволяет предположить, что в периоде 7–10 дней секреторной фазы (время предполагаемой имплантации) защитные свойства слизистых минимальны, а восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путем, повышена. Генитальный герпес чаще всего обостряется у женщин – носителей вируса в лютеиновую фазу менструального цикла.

Нарушение микробиоценоза, повреждение эпителия вирусами, подавление местных факторов иммунитета служат основной возникновению локального иммунодефицита и развития инфекции.

## **Иммунология оплодотворения**

Интерлейкин IL-1 совместно с гонадотропином индуцирует овуляцию. Оплодотворение основано на феномене адгезии

молекул. Специальная молекула-антиген (МА-1) на акросоме сперматозоида соединяется со специфическим рецептором на блестящей оболочке яйцеклетки. Дополнительные молекулы адгезии усиливают контакт, что приводит к проникновению сперматозоида в яйцеклетку. Экспрессия МА-1 регулируется гормонами и ослабляется различными блокирующими факторами, антителами, ферментами.

Толерантность к антигенам сперматозоидов обеспечивается иммуноподавляющим действием белков спермальной жидкости, а также особенностями местного иммунитета слизистой оболочки матки, в частности наличием Тg $\delta$ -лимфоцитов, исходно направленных на ограниченный паттерн (совокупность) микробных антигенов, а не аллоантигенов.

Успешную фертилизацию обеспечивают низкий уровень экспрессии человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) на поверхности сперматозоидов, связь HLA-антигенов II класса с CD4-молекулами на поверхности яйцеклетки, экспрессия неклассических HLA-E на сперматозоидах, барьерные свойства Zona Pellucida (препятствует полиспермии, удерживает бластомеры в доимплантационный период, своевременно высвобождает эмбрион на 5–7-й день развития, а при более раннем выходе формируются однайцевые близнецы), иммуносупрессивные эффекты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Однако в процессе половой жизни антигены семенной жидкости и лейкоцитов, присутствовавших в ней, а также сперматозоиды, несущие сорбированные HLA-молекулы, вызывают образование антител у женщин, причем не только IgG, но и IgE. Последние могут вызывать аллергические реакции.

На поверхности зиготы нет классических HLA-молекул I и II класса, поэтому она не провоцирует иммунный ответ. Более того, экспрессия на ней HLA-G-молекул предотвращает активацию натуральных киллеров (NK-клетки) матери. Имплантация зиготы и толерантность к формирующемуся трофобласту происходит при наличии определенного гормонального фона: прогестерон желтого тела, фактор, способствующий имплантации, бластоксенин, белок ранней фазы беременности и др. Лимфоциты, находящиеся в месте имплантации и формирования плаценты, выделяют иммуномодулирующие цитокины (IL-10, TRFb и др.), а гранулоциты – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

## Роль плаценты во взаимоотношении «мать – плод»

После имплантации оплодотворенной яйцеклетки трофобласт начинает лизировать эндотелий материнских сосудов, что приводит к формированию лакун, заполненных кровью. Первичные ворсинки — скопления цитотрофобластных клеток, окруженных синтициотрофобластом. На 12–13-й день со стороны хориона в них врастает внезародышевая мезодерма, вследствие чего формируются вторичные ворсинки. Третичные ворсинки возникают на 3-й неделе беременности. Они содержат кровеносные сосуды мезодермы и аллантаоиса. Третичные ворсинки хорошо развиты на стороне, прилегающей к миометрию, где образуют ворсинчатый хорион (рис. 1).

**Материнская половина** плаценты представлена *децидуальной оболочкой*, состоящей из базальной, капсулярной и пристеночной частей. Базальная часть отделяет плодное яйцо от миометрия матки и состоит из компактного и губчатого слоев. В компактном слое крупные децидуальные клетки похожи на фибробласты и децидуассоциированные гранулярные супрессорные клетки (DGL), некоторые из них костномозгового происхождения. **Плодная половина** плаценты образована *ворсинчатым хорионом*, производным трофобласта.

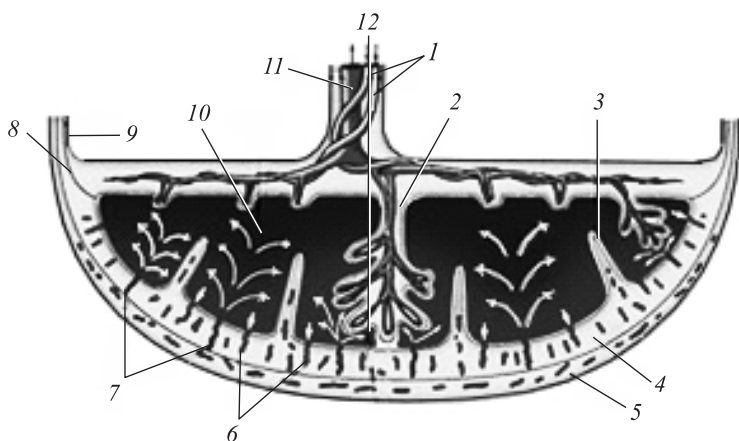


Рис. 1. Схематичное строение плаценты:

1 – артерии пуповины; 2 – створчатая ворсинка; 3 – децидуальная перегородка; 4 – децидуальный слой; 5 – миометрий; 6 – вены; 7 – спиральные артерии; 8 – хорион; 9 – амнион; 10 – межворсинчатое пространство; 11 – вена пуповины; 12 – котиледон



Во время возникновения материнско-плодового контакта клетки трофобласта плода проникают в материнскую оболочку и активируют иммунные клетки с последующим формированием плаценты. *Плацента* – иммунологически привилегированный орган и источник большого количества иммуномодулирующих молекул, гормонов и цитокинов, обеспечивающих толерантность к плоду.

Существует два участка, где материнские иммунные клетки контактируют с клетками плода – межворсинчатое пространство и децидуальная оболочка, причем взаимодействие между клетками трофобласта и материнскими Т-клетками в этих местах различное. Межворсинчатое пространство между закрывшимися ворсинками наполнено материнской кровью, что позволяет плоду получать питательные вещества. Клетки синцитиотрофобласта здесь не экспрессируют МНС/HLA-молекулы (МНС – главный комплекс гистосовместимости) и не распознаются Т-клетками. Функция Т-лимфоцитов в этом участке – защищать мать и плод от инфекционных патогенов. Следует отметить, что материнские антигенпрезентирующие клетки (АПК) этого участка все же способны к презентации антигена и развитию адаптивного иммунного ответа (рис. 2, б).

Вместе с тем вторгшийся в децидуальную оболочку экстраворсинчатый трофобласт экспрессирует комбинацию HLA-C и неклассических HLA-E, -F, и -G молекул, что помогает ему индуцировать иммуносупрессию и толерантность.

*Уникальность механизма* взаимодействия клеток плода и матери состоит в том, что наружный ворсинчатый слой синцитиотрофобласта, контактирующий с материнскими клетками, не имеет ни отцовских, ни материнских аллоантигенов (молекул HLA I и II класса). Однако для предотвращения активации материнских NK-клеток его клетки экспрессируют молекулы HLA-E и HLA-G, на 86% гомологичные классическим молекулам HLA I класса (рис. 2, в). Молекулы HLA-G не участвуют в презентации антигенов, но распознаются ингибиторными молекулами натуральных киллеров и врожденных T $\gamma$ δ-лимфоцитов и подавляют их цитотоксические функции.

Изменение экспрессии HLA молекул I и II классов на цитотрофобласте под влиянием вирусов или других патогенов, инфекционных воспалительных процессов в миометрии может стать причиной развития иммунной реакции с тромбозом сосудов плаценты и прерыванием беременности.

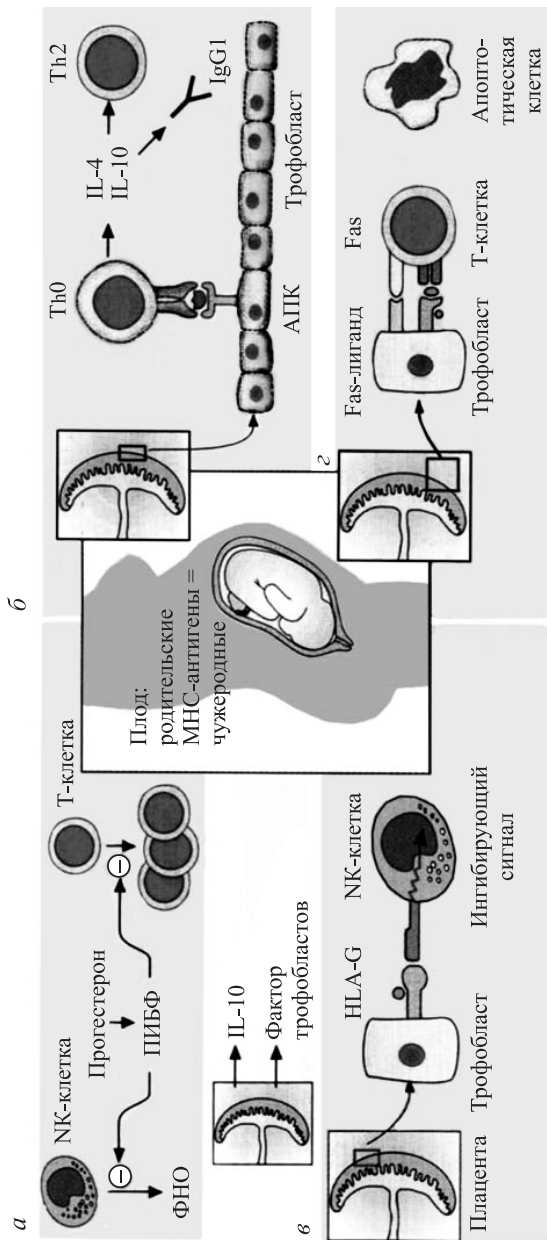


Рис. 2. Иммунорегуляторные механизмы, обуславливающие толерантность к плоду (G.R. Burmester, A. Pezzuto, Color Atlas of Immunology, 2003)

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Список сокращений . . . . .	4
<b>ГЛАВА 1. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ . . . . .</b>	<b>8</b>
Местный иммунитет здоровых женщин. . . . .	8
Иммунология оплодотворения . . . . .	14
Роль плаценты во взаимоотношении «мать — плод». . . . .	16
Иммунный статус беременных, рожениц и родильниц . . . . .	21
<b>ГЛАВА 2. ИММУНОПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ . . . . .</b>	<b>26</b>
Аутоаллергия на сперму как причина мужского бесплодия . . . . .	26
Гликоделфин как фактор диагностики мужской и женской фертильности. . . . .	28
Женское иммунное бесплодие и невынашивание беременности	31
Совместимость по HLA-системе антигенов как причина бесплодия . . . . .	39
Методы лечения иммунного бесплодия . . . . .	41
Трансплантация матки как метод лечения женского бесплодия	44
<b>ГЛАВА 3. ИММУНОПАТОЛОГИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ . . . . .</b>	<b>47</b>
Иммунопатология спонтанных абортов. . . . .	47
Поздние токсикозы (гестозы) беременных . . . . .	48
Резус-конфликт и гемолитическая болезнь плода и новорожденного . . . . .	49
Антифосфолипидный синдром. . . . .	54
Иммунные нейтропении новорожденных . . . . .	57
Другие аутоиммунные болезни . . . . .	60
<b>ГЛАВА 4. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН . . . . .</b>	<b>62</b>
Наследственный ангионевротический отек . . . . .	63
<b>ГЛАВА 5. БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ . . . . .</b>	<b>86</b>
Кандидозный вульвовагинит . . . . .	102
Дисбактериоз влагалища. . . . .	111
Аэробный вагинит . . . . .	119
ВИЧ-инфекция у женщин репродуктивного возраста . . . . .	132
<b>ГЛАВА 6. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ. . . . .</b>	<b>142</b>
Анафилаксия (в акушерстве) . . . . .	142
	223

Лекарственная аллергия . . . . .	146
Бронхиальная астма . . . . .	153
Крапивница и ангионевротический отек . . . . .	167
Атопический дерматит . . . . .	175
Аллергический ринит . . . . .	185
<b>ГЛАВА 7. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВО- ВЫХ ОРГАНОВ . . . . .</b>	<b>193</b>
Аллергический контактный уретрит . . . . .	194
Аллергический контактный вульвит . . . . .	196
Посткоитальная аллергия . . . . .	197
Латексная аллергия у женщин . . . . .	200
<b>ГЛАВА 8. БЕРЕМЕННОСТЬ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ</b>	<b>205</b>
Контрольные тесты . . . . .	208
Приложение . . . . .	217
Литература . . . . .	221

Учебное издание

**Новиков** Дмитрий Кузьмич  
**Новиков** Павел Дмитриевич  
**Ищенко** Оксана Владимировна и др.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ  
ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**

Учебное пособие

Редактор *И.В. Тургель*  
Художественный редактор *В.А. Ярошевич*  
Компьютерная верстка *Ю.Н. Трусевич*  
Корректор *Т.К. Хваль*

Подписано в печать 19.07.2021. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 11,76. Уч.-изд. л. 12,72. Тираж 200 экз. Заказ 3514.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/3 от 08.07.2013.  
Пр. Победителей, 11, 220004, Минск.  
e-mail: market@vshph.com http://vshph.com

Открытое акционерное общество «Типография “Победа”».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 2/38 от 29.01.2014.  
Ул. Тавлая, 11, 222310, Молодечно.