

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 α (TNF α) – фактор некроза опухоли α
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

β₂GP – β₂-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 ⁺ CD3 ⁺ (CD – кластер дифференцировки)	65–75%, 70 ± 6%
Т-хелперы CD4 ⁺	35–42%, 39 ± 3,0
Т-цитотоксические CD8 ⁺	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 (γ 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, β -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⁺) – самая распространенная субпопуляция иммунных клеток в репродуктивных органах, причем их больше в нижних отделах в отличие от гранулоцитов (CD66b⁺) 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, секреции –

$0,81 \pm 0,12$, 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 β), 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⁺-лимфоциты, а в его строме много CD2⁺CD56⁺-лимфоцитов, но меньше CD16⁺-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⁺ 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⁺CD25⁺FOXP3⁺ (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 абортотворений 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⁺-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 возникновением 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 δ -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.

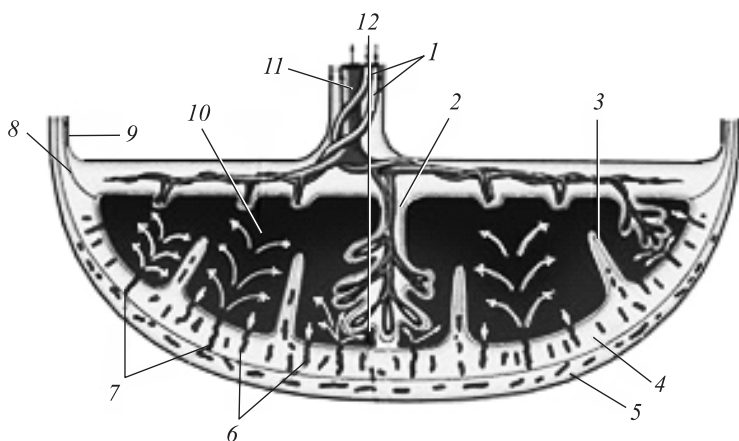


Рис. 1. Схематичное строение плаценты:

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 γ 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.

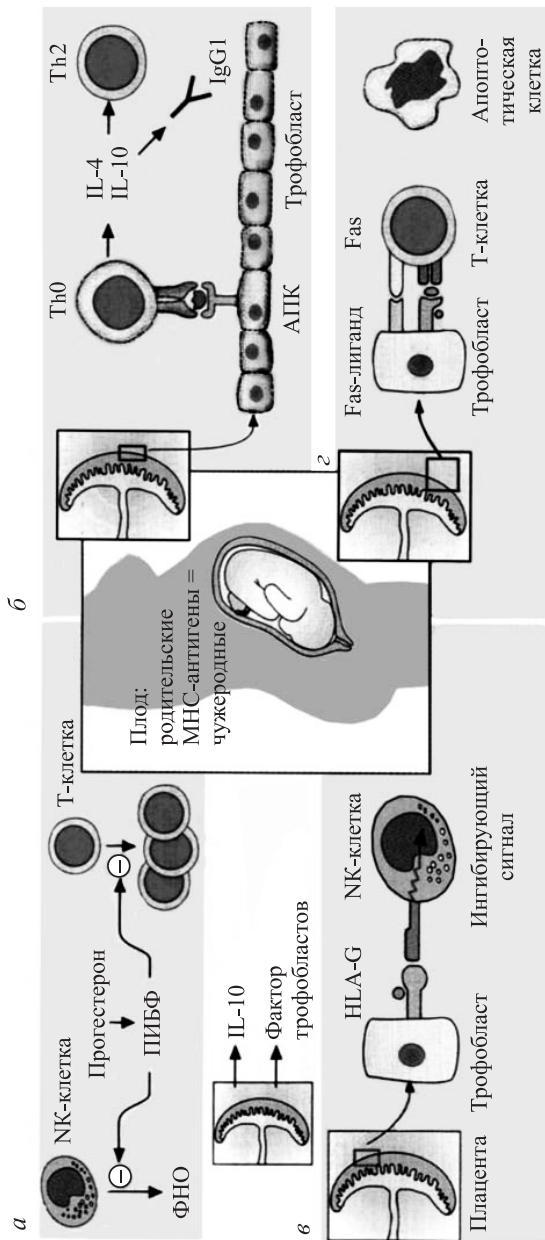


Рис. 2. Иммунорегуляторные механизмы, обуславливающие толерантность к плоду (G.R. Burmester, A. Pezzuto, Color Atlas of Immunology, 2003)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	4
ГЛАВА 1. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ	8
Местный иммунитет здоровых женщин.	8
Иммунология оплодотворения	14
Роль плаценты во взаимоотношении «мать — плод».	16
Иммунный статус беременных, рожениц и родильниц	21
ГЛАВА 2. ИММУНОПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ	26
Аутоаллергия на сперму как причина мужского бесплодия	26
Гликоделин 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
ГЛАВА 3. ИММУНОПАТОЛОГИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	47
Иммунопатология спонтанных абортсв	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
ГЛАВА 4. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН	62
Наследственный ангионевротический отек	63
ГЛАВА 5. БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ	86
Кандидозный вульвовагинит	102
Дисбактериоз влагалища.	111
Аэробный вагинит	119
ВИЧ-инфекция у женщин репродуктивного возраста	132
ГЛАВА 6. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ.	142
Анафилаксия (в акушерстве)	142
	223

Лекарственная аллергия	146
Бронхиальная астма	153
Крапивница и ангионевротический отек	167
Атопический дерматит	175
Аллергический ринит	185
ГЛАВА 7. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВО- ВЫХ ОРГАНОВ	193
Аллергический контактный уретрит	194
Аллергический контактный вульвит	196
Посткоитальная аллергия	197
Латексная аллергия у женщин	200
ГЛАВА 8. БЕРЕМЕННОСТЬ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ	205
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.