

**Е. В. Бройтман, И. В. Айзикович, Б. И. Айзикович, А. Е. Белова,  
Е. А. Ладыгина, В. А. Наумов, И. В. Медведева**

ЗАО «Медицинский центр “Авиценна”»  
Красный пр., 35, Новосибирск, 630099, Россия  
E-mail: dr\_broitman@mail.ru

## **ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ**

Проведен анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза и показателей аутоантител, определенных с помощью метода ЭЛИ-П-Комплекс, у пациенток с различными формами бесплодия. Показано, что у больных с повышением антител к ХГЧ частота воспалительных заболеваний и эндометриоза III–IV степени оказалась выше, чем в группе с нормативными показателями параметра. Пациентки этой группы отличались более высокой частотой потери беременности в анамнезе, в том числе беременностей, полученных в программах ВРТ. Оценка показателей других групп аутоантител выявила у пациенток с бесплодием частое повышение аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, белку S100, двуспиральной ДНК, инсулину, тироглобулину. Данные изменения могут быть как причинами бесплодия, так и причинами неудачных программ ЭКО.

*Ключевые слова:* бесплодие, аутоантитела, экстракорпоральное оплодотворение, невынашивание.

В последние годы экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) становится все более эффективным методом решения проблемы бесплодия. Количество новорожденных, родившихся в разных странах с помощью этой технологии, превысил миллион. Несмотря на очевидный рост эффективности ЭКО, достигнутый за последние 30 лет, репродуктологи часто сталкиваются с такими клиническими случаями, когда сложно определить причину бесплодия и, следовательно, помочь супружеской паре.

Как правило, акушерский анамнез таких пациенток отягощен прерываниями беременности в различные сроки. Принято считать, что до 40 % наступивших беременностей заканчивается гибелью эмбриона уже в первые 1–3 нед., зачастую до того, как беременность удастся диагностировать [1]. Почти в половине случаев причина связана с генными нарушениями [2]. Причем если генные и хромосомные aberrации вносят существенный вклад в остановку развития беременности на начальных этапах [3], то на более поздних этапах развития гестационного процесса относительная роль именно

генетических нарушений существенно снижается. Другие причины, нарушающие развитие беременности и формирования эмбриона и плода: стойкие изменения в системе иммунорегуляции беременности [4–6]. Установлено, что внутриутробное развитие напрямую зависит от функционального состояния иммунной системы матери и регулируется интерлейкинами, интерферонами и эмбриотропными антителами (ЭТА) класса IgG [7–9]. Отметим, что стойкое измененное содержание ЭТА является характерной особенностью многих женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, в том числе тех, кто неоднократно и безуспешно подвергался процедуре ЭКО [10]. Аномалии в содержании ЭТА выявляются приблизительно в 80–90 % подобных случаев и являются вероятным причинным фактором, обуславливающим несостоятельность nidации или гибель прикрепившегося эмбриона на самых ранних стадиях его развития, еще до диагностики беременности [7]. Изучение процессов содержания ЭТА изучено недостаточно, что определило актуальность исследования.

**Цель** исследования – изучить показатели аутоантител, исследованные с помощью метода ЭЛИ-П-Комплекса, у пациенток с различными формами бесплодия, оценить частоту встречаемости повышения антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) у женщин с неясной формой бесплодия и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 120 женщин (средний возраст  $34,1 \pm 0,5$  лет), у которых продолжительность бесплодия варьировалась от 2 до 14 лет. По данным акушерского анамнеза, у 52,2 % пациенток ранее были беременности. В исследовании участвовали пациентки с различными факторами бесплодия: 22 % составили лица с неясной формой бесплодия; 28 % – с трубным фактором; 8 % – с мужским фактором; 4 % – с бесплодием, вызванным эндометриозом; 38 % – с сочетанными формами бесплодия. У 21 % пациенток выявлена патология щитовидной железы, у 40 % лиц – тромбофилия, 10 % женщин страдали ожирением и метаболическим синдромом.

На основе исследования уровня аутоантител, а прежде всего по показателю антител к ХГЧ, пациентки разделены на две группы: 1-я – больные с повышением уровня антител к ХГЧ ( $n = 58$ ); 2-я – лица с нормативными показателями антител ( $n = 62$ ).

Проводили определение в сыворотке крови регуляторных аутоантител класса IgG к 12 антигенам, важных для оценки состояния репродуктивных функций женщины (к ХГЧ, двуспиральной ДНК,  $\beta_2$ -гликопротеину, Fc-фрагменту иммуноглобулинов (ревматоидному фактору), коллагену, белку S100, мембранному антигену сперматозоидов SPR-06, антигену мембран тромбоцитов TgM-03, антигену эндотелия сосудов ANCA, инсулину, тироглобулину, почечному антигену KiM-05) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов «ЭЛИ-П-Комплекс-12-Тест» (МИЦ «Иммункулус», Россия). Фотометрирование проводили при длине волны 450 нм с помощью спектрофотометра Multiskan FC («Termo scienific», Финляндия).

Расчет средней индивидуальной иммунореактивности каждого анализируемого

образца сыворотки крови (в процентах от среднепопуляционных, контрольных значений), а также отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из используемых антигенов производили с использованием компьютерной программы OFFIS-3.

Все исследования выполнялись в соответствии с декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Лечебные мероприятия проводились в соответствии с нормативными документами, утвержденными Министерством здравоохранения РФ (приказ Минздрава РФ № 67 от 26.02.2003 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия»). Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0, пакета R. Сравнение вариационных рядов осуществлялось с помощью парного теста Вилкоксона, достоверность отличия частоты встречаемости признака определяли точным методом Фишера.

### Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе оценивалась частота потери беременности в акушерском анамнезе. Частота самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей была несколько выше в группе лиц с повышением антител к ХГЧ, чем в оппозитной группе (29,5 и 20,3 % соответственно). У 29 % пациенток 1-й группы причина бесплодия была неясна, тогда как во 2-й группе частота этого фактора составила 12 % случаев.

При анализе гинекологического статуса отмечалось повышение частоты встречаемости в 1-й группе таких заболеваний, как хронический эндометрит и сальпингоофорит с частыми обострениями ( $\chi^2 = 3,96$ ,  $p = 0,047$ ), и достаточно высокая встречаемость эндометриоза III–IV степени ( $p = 0,07$ ) по сравнению со 2-й группой. Отличий

в частоте встречаемости других гинекологических заболеваний (миома матки, патология шейки матки, гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе) не выявлено.

По данным литературы, существует несколько факторов, предрасполагающих к развитию аутосенсбилизации к ХГЧ у женщин [11; 12], в том числе перенесенные ранее инфекционные и воспалительные заболевания [13]. Вероятно, это и объясняет повышение антител к ХГЧ у исследованной группы женщин. Повышение антител к ХГЧ при эндометриозе, вероятно, объясняется тем, что при данном заболевании выявляется усиление активности В<sub>1</sub>-лимфоцитов, активация которых может сопровождаться повышенной продукцией аутоантител [14].

В обеих группах определенной части пациенток ранее проводились программы ВРТ. При анализе этого критерия частота неудачных попыток программы ЭКО в 1-й группе женщин оказалась выше, чем во 2-й ( $p = 0,69$ ).

Следует отметить тот факт, что у лиц 1-й группы отмечался также высокий процент потери беременности, полученной при проведенных ранее программах ЭКО, учитывались самопроизвольные выкидыши и биохимические беременности. Процент такой патологии составил 23 и 11 % у женщин 1-й и 2-й групп соответственно. Этот факт объясняется механизмами отрицательного воздействия антител к ХГЧ. Связывание антител с ХГЧ приводит к нарушению взаимодействия гормона с рецептором, что ведет к регрессии желтого тела и прерыванию беременности. Также антитела к ХГЧ способны усиливать антителозависимую цитотоксичность Т-лимфоцитов, направленную на клетки трофобласта, продуцирующие ХГЧ [12]. Выделяемые при этом провоспалительные цитокины вызывают некроз децидуальной ткани [12].

На следующем этапе исследования оценивался эмбриологический протокол проводимых ранее программ ЭКО (табл. 1). Процент оплодотворения в обеих группах при сравнении тестом Фишера ( $p = 0,75$ ) не имел отличий. Также не выявлено достоверных отличий в качестве эмбрионов в анализируемых группах, параметры сравнивались с помощью парного теста Вилкоксона.

При анализе уровня остальных антител, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Комплекса, двуспиральной ДНК, фосфолипид-связывающему  $\beta_2$ -гликопротеину 1, коллагену, Fc-фрагменту IgG, инсулину, тироглобулину, белку S100, антигену SPR-06, антигену TrM-03, антигену ANCA, антигену KiM-05 в группах выявлены важные научные данные (табл. 2). Процент патологических изменений уровня других аутоантител у пациенток 1-й группы оказался ниже, чем у лиц 2-й группы. Эти данные лишь указывают на то, что пациентки 2-й группы также нуждались в проведении дополнительного обследования и коррекции выявленных нарушений перед программами ЭКО, что, вероятно, может повысить результативность терапии.

Следует обратить внимание на то, что в обеих группах встречался высокий процент повышения антител к белку S100: 36,4 и 37,9 % в 1-й и 2-й группах соответственно. По данным литературы, плацентарная форма белка S100 является регулятором программируемой гибели клеток эмбриона и плода [15; 16]. Кроме того, этот белок участвует в регуляции созревания и топической миграции нейробластов на этапах формирования нервной системы [16]. В этой связи, как избыток, так и недостаток антител к белку S100, может вести к гибели эмбриона или сопровождаться пороками развития [15]. Патологический подъем продукции антител к данному белку могут вызывать вирусы папилломы человека (ВПЧ) [10; 15].

Таблица 1

Особенности эмбриологического протокола  
у обследованных женщин

Показатель	Обследованные женщины	
	1-я группа ( $n = 58$ )	2-я группа ( $n = 62$ )
Процент оплодотворения, %	76,08	75,24
Хорошее качество эмбрионов, %	0,65	0,59

Таблица 2  
Частота выявления аутоантител у обследованных женщин, %

Показатель	Обследованные женщины	
	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 62)
Аутоантитела:		
к двуспиральной ДНК	18,2	20,7
к $\beta_2$ -гликопротеину	34,4	58,6 *
к Fc-фрагменту IgG	12,1	31,0 *
к инсулину	36,4	48,3
к тироглобулину	54,5 *	31,0
к белку S100	36,4	37,9
к антигену SPR-06	18,2	31,0
к антигену TrM-03	–	3,4
к антигену ANCA	3,4	3,4
к антигену KiM-05	21,2 *	6,9
к коллагену	3,4	9,1

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, обследование больных на ВПЧ и соответствующая терапия, по нашему мнению, поможет предотвратить отрицательные результаты программ ВРТ.

Также установлена высокая встречаемость повышения антител к  $\beta_2$ -гликопротеину в обеих группах: 34,4 и 58,6 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Повышение антител к  $\beta$ -гликопротеину – основной и наиболее чувствительный лабораторный признак антифосфолипидного синдрома, более надежный, ранний и чувствительный, чем прирост антител к кардиолипину и другим фосфолипидным молекулам [10; 17]. Многочисленные исследования показали, что уровень антител к фосфолипидам у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности повышен [18–20].

### Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что пациентки с повышением уровня антител к ХГЧ отличаются более высокой частотой встречаемости воспалительных заболеваний женской половой сферы, а также генитального эндометриоза III–IV степени. У пациенток этой группы определен более высокий процент неудачных ранее проведенных программ ЭКО и, что особенно важно, высокий уровень репродуктивных

потерь после наступления беременности в программах ВРТ. Однако такие эмбриологические параметры, как процент оплодотворения и качество эмбрионов у данной группы лиц существенно не отличались от показателей оппозитной группы женщин с нормальными показателями антител.

Результаты проведенного исследования показали, что у женщин с бесплодием часто устанавливалось повышение к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, белку S100, двуспиральной ДНК, инсулину, тироглобулину. Можно полагать, что своевременная коррекция, выявленных с помощью ЭЛИ-П-Комплекса нарушений, подобранная для каждой конкретной пациентки с учетом ее индивидуальных особенностей, поможет повысить эффективность программ ВРТ.

### Список литературы

1. Radhupathy R. Th1-type Immunity is Incompatible with Successful Pregnancy // Immunol. Today. 1997. Vol. 18, № 10. P. 478–451.
2. Полетаев А. Б., Вабищевич Н. К. Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода // Вестн. Рос. ассоц. акуш. гинекол. 1997. № 4. С. 21–24.

3. Балахонов А. В. Ошибки развития. СПб., 2001.
4. Osipenko L. System Dynamics in Early Health Technology Assessment: Prenatal Screening Technology: Dissertation for PhD Degree. Stevens Inst. of Technology. Hoboken, 2005.
5. Полетаев А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М., 2008.
6. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М., 2003.
7. Roberts R. M., Xie S., Mathialagan N. Maternal Recognition of Pregnancy // Biol. Reprod. 1996. Vol. 54. P. 294–302.
8. Нюхнин М. А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.
9. Poletaev A. B., Morozov S. G. Changes of Maternal Serum Natural Antibodies of IgG Class to Proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and Embryonic Misdevelopments in Humans // Human Antibody. 2000. Vol. 9. P. 215–221.
10. Полетаев А. В. Физиологическая иммунология. М., 2011.
11. Кирющенко П. А. Принципы подготовки к беременности женщин с синдромом привычной потери беременности в I триместре // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 7. С. 566–568.
12. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М., 2003.
13. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М., 2010.
14. Сотникова Н. Ю., Анциферова Ю. С., Добрынина М. Л., Шишков Д. Н., Орлик И. С. Эндометриоз и бесплодие: взаимосвязь с аутоиммунитетом // Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты: Материалы II Рос. конф. Сочи, 2007. С. 82–83.
15. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Кошель Е. Н., Данилов А. Н., Полетаев А. Б. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска // Пробл. репродукции. 2008. № 1. С. 24–29.
16. Полетаев А. Б. Вирусы папилломы человека и нарушения развития ЦНС в раннем онтогенезе: к вопросу об этиологии некоторых форм врожденной патологии нервной системы // Нейроиммунология. 2003. № 4. С. 14–17.
17. Roubey R. A. S. Antiphospholipid Syndrome // The Autoimmune Diseases. Elsevier, 2006. P. 381–392.
18. Джанджгава Ж. Г., Бицадзе В. О. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия // Пробл. репродукции. 2005. № 5. С. 41–43.
19. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
20. Гениевская М. Г., Макацария А. Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вестн. рос. акушера-гинеколога. 2000. № 1. С. 44–49.

Материал поступил в редколлегию 16.09.2011

E. V. Brojtman, I. V. Ajzikovitch, B. I. Ajzikovitch, A. E. Belova,  
E. A. Ladygina, V. A. Naumov, I. V. Medvedeva

#### THE PROPERTIES OF AUTOANTIBODY INDICATORS IN WOMEN WITH INFERTILITY

The analysis was made of obstetric and gynecological, somatic anamnesis, and autoantibody indicators defined by the method of ELI-p complex, in patients with various forms of infertility. The results showed that patients with HCG antibodies increase the frequency of inflammatory diseases and endometriosis 3–4 fold higher than in the group with the normal indicators for this parameter. Also this group of patients had higher rates of pregnancy loss in history, including pregnancies resulting in programmers of ART. Evaluation of the indicators in other groups autoantibodies had identified frequent increase of autoantibody ( $\beta_2$ -glucoprotein 1, S100 protein, helical DNA, insulin, tiroglobulin) levels in the patients with infertility. These changes can both cause infertility and cause failure of ART programs.

*Keywords:* infertility, autoantibody, IVF, miscarriage, anti-HCG syndrome.