

# Огляди літератури

УДК: 616-092.19-02:618.39-039.35

## ІМУНОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ЗВИЧНИХ ВИКИДНІВ

**П. Мадей<sup>2</sup>, Д. Пеха<sup>1</sup>, Д. Плуца<sup>2</sup>, Б. Зубелевич-Шкодзінська<sup>2</sup>, А. Гаврилюк<sup>3</sup>,  
М. Кондратюк<sup>3</sup>, К. Беляєв<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> - Міська лікарня св. Лукаша, м. Пекари Шльонське, Польща  
Акушерсько-гінекологічне відділення

<sup>2</sup> - Шльонській медичний університет, м. Катовіце, Польща  
Клініка ендокринологічної гінекології  
Кафедра гінекології та акушерства

<sup>3</sup> - Львівський національний медичного університету ім. Данила Галицького  
Кафедра клінічної імунології та алергології (в.о. зав. - доц. Г.О. Потьомкіна)

### Реферат

**Мета.** Аналіз результатів останніх наукових досліджень та публікацій щодо алоїмунних та автоїмунних причин звичних викиднів у жінок.

**Матеріал і методи.** Сучасні наукові праці, присвячені аналізу імунологічних причин звичних викиднів у жінок.

**Результати й обговорення.** Протягом багатьох років звичні викидні є предметом зацікавлення гінекологів. Із метою призначення відповідного лікування необхідно, насамперед, діагностувати причини цього ускладнення вагітності. Першочергово необхідно враховувати: анатомічні причини, генетичні відхилення, набуті і вроджені тромбофілії, а також імунологічні порушення алоїмунного та автоїмунного характеру. Імунологічні порушення найчастіше є причиною звичного невиношування. Діагностичний алгоритм повинен включати: визначення антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл, вовчакового антикоагулянту, HLA-антигенів, імунофенотипу лімфоцитів крові, активності НК-клітин в периферичній крові, рівень цитокінів, синтезованих Т-лімфоцитами-хелперами типу 1 та типу 2, а також дослідження наявності антиспермальних антитіл. Антиспермальний імунітет у жінок скорочує шанси завагітніти природнім шляхом та спричиняє звичні викидні. До етіологічних факторів антиспермального імунітету в жінок належать: перехресна реактивність із мікробними антигенами, опосередкований гамма-інтерфероном запуск імунної відповіді проти антигенів сперматозоїдів, розвиток ідіоти пічних механізмів у генерації антиспермальних антитіл. Причиною звичних викиднів може бути також антифосфоліпідний синдром (серопозитивний та серонегативний). Необхідно також враховувати факт, що причиною звичних викиднів може бути також серонегативний антифосфоліпідний синдром. У результаті проведеного аналізу даних літератури з'явилася можливість пояснити суть неплоддя імунного генезу. Лікування звичних викиднів автоїмунного генезу стандартизовано. У разі звичних викиднів алоїмунного генезу, оптимальний спосіб лікування надалі залишається дискусійним.

**Висновок.** Основними причинами імунозалежних звичних викиднів у жінок можна вважати порушення регуляції імунної відповіді, а також наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл.

**Ключові слова:** Звичні викидні, цитокіни, антитіла, антифосфоліпідний синдром, серонегативний антифосфоліпідний синдром

### Abstract

## IMMUNOLOGICAL FACTORS IN ETIOPATHOGENESIS OF RECURRENT MISCARRIAGES

P. MADEJ<sup>2</sup>, D. PIECHA<sup>1</sup>, D. PLUTA<sup>2</sup>, B. ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA<sup>2</sup>, A. HAVRYLYUK<sup>3</sup>, M. KONDRATYUK<sup>3</sup>, K. BELIAJEV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> - The St. Lukasz Hospital in Piekary Slaski, Poland

<sup>2</sup> - Medical University of Silesia in Katowice, Poland  
Department of Gynecology and Obstetrics, Head of Clinic of Gynecological Endocrinology

<sup>3</sup> - The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

**Aim.** The analysis of the latest research and publications about major alloimmune and autoimmune causes of recurrent miscarriages in women.

**Material and Methods.** The modern publications about immunological causes of recurrent miscarriages in women.

**Result and Discussion.** Gynecologists have been interested in recurrent miscarriages for many years. For an effective treatment, first of all, the cause of this pregnancy complication should be diagnosed. Anatomical defects, genetic disorders, acquired and congenital thrombophilia and immunological disorders should be considered. The most common causes of recurrent miscarriages are immunological disorders. The diagnosis should include evaluation of antinuclear and anti-cardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, HLA antigens, immunophenotype, activity of NK cells, secretion of Th1 and Th2 cytokines and inherence of antisperm antibodies. Sperm immunity in females can reduce the likelihood of natural conception and cause recurrent miscarriage. The etiology factors of sperm immunity in females are: cross-reactivity with microbial antigens; interferon gamma-mediated potentiation of antisperm immune response; role of idiotypes in the generation of sperm antibodies. Antiphospholipid syndrome can also cause recurrent miscarriages. The antiphospholipid syndrome has two forms - seropositive and

*seronegative. The results of the research analysis has allowed explaining of immunoinfertility. The treatment of autoimmune recurrent miscarriages is standardized. The most appropriate treatment of alloimmunological recurrent miscarriages remains disputable.*

**Conclusions.** *Generally the major causes of recurrent miscarriage in women are the disturbances in regulation of immune system, antisperm antibodies and antiphospholipid antibodies.*

**Key words:** *recurrent miscarriage, cytokines, antibodies, antiphospholipid syndrome, seronegative antiphospholipid syndrome*

Викидень - найпоширеніше ускладнення вагітності. Звичні викидні (ЗВ) - це три або більше почергових викиднів до 23-го тижня вагітності у постійному партнерському зв'язку. Частота виявлення ЗВ - 1-2% пар репродукційного віку. До етіологічних факторів звичного невиношування відносяться анатомічні дефекти матки, гормональний дисбаланс, генетичні порушення (вроджені вади плоду, наприклад, трисомія 16-ї хромосоми), інфекційні чинники, вроджена тромбофілія, шкідливі фактори довкілля, а також імунологічні причини.

Імунологічні чинники найчастіше асоційовані із ЗВ і є причинами 65-70% невиношувань вагітності. Імунологічні порушення формуються за алоімунним (імунна система реагує на чужорідні антигени) та автоімунним (імунна система запускає відповідь проти власних антигенів) механізмами.

При нормальній фізіологічній вагітності імунна система забезпечує особливий стан, при якому плодово-плацентарний комплекс, який є напівалотрансплантатом в організмі матері, не тільки не відторгається, а й живе і розвивається. Порушення будь-яких імунологічних механізмів, відповідальних за цей процес, може призвести до викидня. Важливими алоімунологічними етіологічними чинниками ЗВ є: розлад імунорегуляції на рівні децидуальної оболонки; зниження імунорегулюючого впливу прогестерону; дисбаланс імунної відповіді з перевагою Т-гелперів типу 1 (Тх1) над Т-гелперами типу 2 (Тх2). Важливими причинами є відсутність або недостатність функції блокуючих антитіл та наявність антиспермальних антитіл (АСА). На сьогодні збій рівноваги між Т-лімфоцитами-гелперами 1-го та 2-го типів, пов'язано зі зміною профілю синтезованих ними цитокінів, відноситься до одного з найважливі-

ших алоімунних механізмів, що зумовлюють ЗВ [4].

Цитокіни - це низькомолекулярні пептиди, або/і глікопептиди, що продукуються клітинами імунної системи (моноцитами/макрофагами, мастоцитами, еозинофілами, НК-клітинами, ендотеліоцитами, астроцитами і фібробластами, тощо) у відповідь на стимулюючі фактори. Тип та рівень цитокінів, які продукуються різними клітинами, залежить від стимулюючого фактора, його природи, тривалості впливу, інтенсивності активізуючої дії, а також від інших цитокінів та гормонів. За характером впливу на імунну систему цитокіни поділяють на про- та антизапальні. До ранніх, або прозапальних цитокінів (умовно їх відносять до групи Тх1), відносяться інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12; гранулоцитно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ); тумор-некротичний фактор- $\alpha$  (ТНФ $\alpha$ ) та інтерферон- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ). Ці молекули індукують гостру або хронічну запальну відповідь. Щодо цитокіну ІЛ-1, то прийнято вважати, що в основному його продукують моноцити/макрофаги, однак існують дані [16] про можливість його продукції Т-лімфоцитами. До пізніх або антизапальних цитокінів (група Тх2) належать ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, і, в окремих випадках, ІЛ-11, який знижує продукцію прозапальних цитокінів, синтезованих макрофагами і Т-лімфоцитами [10].

Відомо, що під час фізіологічної вагітності з'являються характерні зміни імунологічної відповіді, скеровані на охорону плоду від агресії імунної системи матері. Найважливішим типом регуляції імунної відповіді у цей період є гормональний, однак цитокіновий тип регуляції залишається також актуальним. У жінок цитокіни беруть участь у таких важливих для репродукції процесах, як стимуляція дозрівання яйцеклітини, імплантація зародка в ендометрію та контроль за подальшим розвитком вагітності. Нормальна, неускладнена вагітність асоціюється зі скоординованою у часі імунологічною відповіддю Тх1 і Тх2. У преімплантаційний період цитокіни із групи Тх1 (ІЛ-1, ІФН $\gamma$ , ТНФ $\alpha$ ) регулюють здатність до інвазії, росту і диференціації трофобласту, а також ангиогенезу у ворсинчастому хоріоні. У нормі при вагітності спостерігається зниження активності клітинної ланки набутого імунітету, за яку відповідають Тх1 на тлі переважання імуноло-

гічної відповіді за гуморальним типом, яка асоціюється із Тх2. При цьому Тх2 продукують цитокіни ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, що приводить до посилення диференціювання і проліферації В-лімфоцитів, і, як наслідок, до посилення гуморальної відповіді і зменшення продукції прозапальних Тх1 цитокінів. Домінування прозапальних цитокінів викликає патологію розвитку плаценти і плоду і може зумовити його внутрішньоматкову загибель. Однак, необхідно підкреслити, що не тільки, і не завжди цитокіни групи Тх1 діють шкідливо на плід. Вони можуть також запобігати патологічному розростанню трофобласту, а ТНФ- $\alpha$  здатний захищати фето-плацентарний комплекс. Регуляційний цитокін ТФР- $\beta$  проявляє як антизапальні властивості, стримуючи активацію НК-клітин і диференціацію трофобласту, так і прозапальні, гальмуючи проліферацію його клітин [4].

Епідермальний фактор росту (ЕФР) - цитокін, який під час вагітності стимулює трофобласт до виділення хоріонічного гонадотропіну, а високий рівень прогестерону індукуює продукцію цитокінів групи Тх2, головним чином ІЛ-4 та ІЛ-5, які гальмують синтез ІФН- $\gamma$  [25]. Цитокіни групи Тх1 діють так: ІЛ-1 та ІЛ-2 стимулюють активність Т-лімфоцитів - хелперів; ІЛ-6 впливає на вихід тканинних факторів, ініціюючи тромбоз; ІФН- $\gamma$  індукуює експресію антигенів головного комплексу гістосумісності (ГКГ), а ТНФ- $\alpha$  активує НК-клітини, сприяючи утворенню лімфокін-активованих кілерів (ЛАК) та посилює апоптоз. Цитокіни обох груп (Тх1 та Тх2), а особливо ТФР- $\alpha$  і - $\beta$ , ТНФ- $\alpha$ , ЕФР регулюють ріст, проліферацію, диференціацію та апоптоз клітин у плодовому яйці [16].

У периферійній крові та рідині децидуальної оболонки жінок зі ЗВ виявляється підвищений рівень цитокінів типу Тх1 та недостатність відповіді типу Тх2 на плодово-плацентні антигени. Одним із чинників, який може скерувати імунологічну відповідь у напрямку Тх1, є інфекція, яка розвивається під час вагітності [6]. Невинищення наступної вагітності з інших причин, аніж імунозалежні, може спонукати організм жінки до імунологічної відповіді за типом Тх1. Власне, таке порушення рівноваги між продукцією цитокінів обох груп (Тх1 та Тх2) лежить в основі звичних викиднів. При нормальній вагітності

цитокіни частіше проявляють регуляторну функцію, аніж про- чи антизапальну [5]. Високий рівень експресії прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 або ТНФ- $\alpha$ ) у жінок створює загрозу викидня, зумовлює вразливість плода до ушкоджень (інфекції, ліки), стимулює активність НК-клітин, посилює протромботичну готовність, впливає ембріотоксично на розвиток плоду, навіть створює тератогенний вплив. Збільшення рівня макрофагального інгібіторного цитокіну-1 (МІЦ1) у першому триместрі вагітності (6-13 тижнів) може свідчити про патологічний перебіг вагітності та стати вирішальним прогностичним маркером її прогнозу.

Дуже важливим алоімунологічним механізмом, який зумовлює появу ЗВ, є порушення імунорегуляції на рівні децидуальної оболонки. У першому триместрі вагітності у децидуальній оболонці присутні найважливіші чинники імунної системи, які мають реагувати на плодові антигени, успадковані від батька. До них належать НК-клітини, Т-лімфоцити і макрофаги. Залежно від отриманих сигналів (наприклад, від цитокінів чи інфекційних збудників) НК-клітини самі продукують цитокіни, які або сприяють розвитку плаценти, діючи імуносупресійно, або посилюють цитотоксичні імунні механізми проти клітин плодово-плацентарного комплексу. У децидуальній оболонці також присутні регуляторні Т-лімфоцити підтипу CD4 $\gamma$  $\delta$ , які розпізнають незмінні антигени, не пов'язані із рецепторами головного комплексу гістосумісності та продукують цитокіни із групи Тх2. Т-лімфоцити підтипу CD4 $\gamma$  $\delta$  підтримують розвиток вагітності й експресують імунорегулюючу молекулу CD200, взаємодія із якою стимулює макрофаги до синтезу субстанції із імуносупресійним ефектом. У жінок з ЗВ підтверджена наявність активованих цитотоксичних НК-клітин і Т-лімфоцитів підтипу CD4 $\gamma$  $\delta$  із зниженою експресією молекули CD200 [8].

До важливого імуносупресійного чинника під час вагітності належить прогестерон, який знижує цитотоксичну активність Т лімфоцитів й сприяє розвитку лімфоцитів типу Тх2. Прогестерон-позитивні лімфоцити CD8 периферійної крові матері продукують прогестерон-індукуючий блокуючий фактор (ПІБФ) зі сильним імунорегуляційним ефектом. Він збільшує синтез ци-

токінів типу Тх2 лімфоцитами периферійної крові матері, знижує активність цитотоксичних НК клітин, блокує продукцію ІЛ-12 материнськими лімфоцитами, а також індукує появу Т-лімфоцитів CD8 із супресійними властивостями [28].

Однією із часто цитованих причин ЗВ є активна реакція імунної системи матері на антигени плідного яйця [28]. Вирішальну роль у цьому відіграють антигени HLA-G. Некласичні HLA антигени класу I сублокусу G представлені на яйцеклітині, на позазародкових тканинах, а їх експресія визначає імунологічні стосунки між матір'ю та плодом. HLA-G захищає тканини плода від агресивного впливу НК-клітин і Т-лімфоцитів-цитотоксичних, гальмуючи активність цих клітин. Спричинити викидень можуть низька експресія гену HLA-G та дефіцит блокуючих антитіл, які за умов норми захищають тканини плідного яйця й запобігають появі реакцій відторгнення [16].

Аналізуючи імунологічні механізми ЗВ, необхідно згадати про антиспермальні антитіла (АСА). Ці антитіла можуть бути присутніми у чоловіка (у крові і/або у спермі), а також у жінки (у крові і в слизі шийки матки) та скеровані проти антигенів сперматозоїдів. АСА є етіологічними чинниками непліддя, якщо утворилися проти тих спермальних антигенів, які необхідні для запліднення яйцеклітини. Наявність АСА може порушувати процеси, які настають після запліднення і призводити до ЗВ на ранніх термінах вагітності. Антиспермальні антитіла у жінок можуть перешкоджати пенетрації сперматозоїдами цервікального слизу (первинне непліддя), спричиняти викидні (вторинне непліддя) та бути причиною неуспіху екстракорпорального запліднення. У слизовій цервікального каналу розташовані IgA-позитивні плазматичні клітини. Синтезований ними секреторний IgA діє не тільки проти потенційних патогенів, а й проти сперматозоїдів. Вказаний імуноглобулін може іммобілізувати "окупантів" за принципом перехресної реакції, зв'язуватися із клітинами цервікального епітелію, ефективно блокуючи розмноження патогенних мікроорганізмів та виживання сперматозоїдів у репродукційній системі. Вказаний механізм у нормальних умовах попереджує імунну реакцію проти сперматозоїдів. Однак, у деяких парах цей механізм не працює, що викликає формування

АСА як на місцевому, так і на системному рівні. Переважно АСА утворюються у цервікальному слизі, хоча можуть виявлятися й у сироватці крові. Антиспермальні антитіла у жінок можуть продукуватися не тільки проти спільних антигенних вуглеводних структур на сперматозоїдах, а також проти індивідуальних білкових ізоформ. Також АСА можуть реагувати з іншими антигенами в організмі жінки за принципом молекулярної мімікрії. У жінок спермальні антигени-вуглеводи не викликають імунну відповідь, однак можуть сприяти її формуванню проти антигенів-глікопротеїнів, наприклад CD52, які у нормі повинні захищати сперматозоїди від автоаглютинації та адгезії до прилягаючих тканин [19].

Наявність в еякуляті партнерів-чоловіків АСА є основним предиктором формування антиспермального імунітету в жінок. Існує дві гіпотези старту антиспермальної імунної відповіді у жінок. Перша гіпотеза: антитіла проти антигенів сперматозоїдів чоловіка перехресно реагують із різними мікробними антигенами (дріжджів, хламідій, тощо). Якщо обидва партнери мали експозицію до однакових мікроорганізмів протягом незахищеного сексуального контакту, їх шанси на продукцію АСА підвищуються. Друга гіпотеза: сперматозоїди, вкриті антитілами, стимулюють синтез ІФН- $\gamma$  лімфоцитами жінки під час статевого життя. ІФН- $\gamma$  індукує активацію макрофагів, мобілізацію Т-хелперів, активацію В-лімфоцитів, і, відповідно, ініціацію продукції АСА плазматичними клітинами. Існує ще одна гіпотеза: імунна система жінки може продукувати анти-ідіотипічні антитіла, що стимулюють антиспермальну імунну відповідь. Антиідіотипічні антитіла, спрямовані проти антитіл партнера, специфічних до внутрішніх компонентів сперматозоїда та його мембранних антигенів, у жінок перехресно реагують з АСА та іншими автоантитілами. У багатьох АСА-позитивних жінок виявлена активація В-лімфоцитів. Ідіотипічна гіпотеза може пояснити якщо не всі, то більшість епізодів формування антиспермального імунітету в жінок. При антиідіотипічній відповіді проявляється реактивність цих антитіл щодо спермальних антигенів, які є комплементарними до так званого "внутрішнього антигенного образу" антиідіотипів. Цей "образ" містить ще й інші антитіла, подібні за "спільними" ідіотипами, але їх антигензв'язуючі

фрагменти спрямовані проти інших антигенів (наприклад, анти-ДНК, анти-фосфоліпідні і т.д.) [9, 12].

Окрім цього, у жінок виявляють АСА, які перехресно реагують з антигенами щитоподібної залози та інших органів. Вони можуть бути причиною неуспіху екстракорпорального запліднення (IVF) або сприяти формуванню синдрому полікістозних яйників та синдрому передчасного згасання яйників у жінок [19, 24, 31].

Однією із найбільш поширених аутоімунних причин ЗВ є наявність антифосфоліпідного синдрому (АФС), з яким можуть бути пов'язані порушення зсідання крові під час вагітності. Термін "антифосфоліпідний синдром" вживають, коли встановлюють асоціацію між викиднем, наявними антифосфоліпідними антитілами та тромбозами. Патогенетичними механізмами втрати вагітності, яка опосередкована антифосфоліпідними антитілами, є: тромбози, дефекти плацентації та місцеве запалення. Викидень у жінок з АФС відбувається після втрати плацентою своїх функцій, яка приводить до порушення матково-плацентного кровообігу. Після втрати вагітності в жінок із АФС виявляли інфаркт, некроз або тромбоз плаценти. У таких жінок виявлено васкулопатію спіральних артерій у децидуумі. При цьому інших особливих гістологічних змін при АФС не виявлено [7, 20].

Фосфоліпідні відповідають не тільки за збереження структури мембрани, а й можуть також модифікувати функції білків, присутніх на клітинній поверхні. Їх присутність має вирішальне значення у згортанні крові. Фосфоліпідні необхідні для активації факторів згортання IX та X (зовнішній шлях), фактору X (внутрішній шлях) та для перетворення протромбіну в тромбін (загальний шлях). Присутність антифосфоліпідних антитіл (АФА) підтверджується у 20-40% жінок із ЗВ. АФА негативно впливають на виношування вагітності, індукуючи прокоагуляційний стан і високий ризик виникнення тромбозів, плацентної недостатності, внутрішньоматкової затримки розвитку плоду, прееклампсії, навіть завмирання плоду на пізніх термінах вагітності [29]. У результаті поєднання АФА з відповідними фосфоліпідними антигенами на поверхні клітинних мембран синцитіо- і цитотрофобласту відбувається низка порушень функції трофобласту. Наслідком

цього стає слабша імплантація плідного яйця в децидуальну оболонку. Окрім того, АФА знижують продукцію людського хоріонічного гонадотропіну і людського плацентного лактогену. Прокоагуляційні властивості антитіл приводять до тромбоемболічних змін у комплексі мати-плід.

Однак, необхідно проаналізувати, чи наявність АФА є, так би мовити, "випадковою знахідкою", чи діагностичним маркером? "Патогенні" АФА - це група антитіл, що зв'язують  $\beta_2$ -глікопротеїн-1 ( $\beta_2$ ГП-1), який знаходиться на поверхні клітин трофобласту, які його синтезують і експресують на своїй поверхні [15]. *In vivo*  $\beta_2$ ГП-1 знаходиться на поверхні клітин позаворсинчатого трофобласту і синцитіотрофобласту, клітини якого знаходяться в безпосередньому контакті з кров'ю матері. Плацента є органом-мішенню для описаних антитіл. *In vitro* АФА гальмують ріст трофобласту, синтез ворсинчастого гонадотропіну, судинну інвазійність та посилюють апоптоз [3, 21]. Активація або інактивація глікопротеїнів  $\beta_2$ ГП-1 може, відповідно, приводити до ушкодження або збереження клітин трофобласту. Активація  $\beta_2$ ГП-1 відбувається за посередництвом ІЛ-3, ІФН- $\gamma$  і ТНФ- $\alpha$ . ІЛ-3 є цитокіном, який підтримує імплантацію заплідненої яйцеклітини, а при АФС спостерігається зниження його рівня. У експериментальних дослідженнях було доведено, що введення ІЛ-3 запобігає викидню. Антитіла проти  $\beta_2$ ГП-1 модулюють продукцію цитокінів/монокінів у першому триместрі вагітності, що може провокувати запалення і загибель клітин трофобласту [22]. Особливої уваги заслуговують антитіла проти  $\beta_2$ ГП-1 класу IgA, виявлення яких співпадає із маніфестацією проявів АФС. У жінок із ЗВ невстановленої етіології із внутрішньо-матковим завмиранням плоду виявляли антитіла класу IgA проти  $\beta_2$ ГП-1 при негативному показнику вовчакового антикоагулянта (ВА) [13]. Ці антитіла необхідно визначати у жінок із проявами системного червоного вовчак і/або АФС, особливо у випадку негативного результату інших тестів на визначення АФА.

Жінка з підозрою на АФС повинна бути обстежена з приводу наявності в неї системної аутоімунної хвороби [1, 14]. Для діагностики АФС необхідно підтвердити наявність щонайменше одного клінічного та двох лабораторних критеріїв. Нові тести для виявлення АФА, які з'я-

вилися останнім часом, дозволяють удосконалити діагностику цього синдрому [11]. Однак, слід зазначити, що визначення антитіл до  $\beta_2$ ГП-1 виконується не у кожній лабораторії. Ускладнити встановлення діагнозу можуть хибно негативні результати визначення АФА, вроджені або набуті коагулопатії у пацієток зі симптомами АФС. Виявлення серонегативного АФС можна передбачити у пацієток з характерними для нього клінічними проявами, але з негативним показником АФА, антитіл  $\beta_2$ ГП-1, а також ВА [17, 18]. В описаних клінічних випадках антитіла не виявляли, хоча попередньо вони були присутні. Така ситуація можлива при нефротичному синдромі, під час лікування глюкокортикостероїдами або іншими імуносупресійними ліками, а також при тромботичних інцидентах [30]. Хибно негативний результат також може виникати внаслідок забруднення плазми пацієнтки тромбоцитами. Деякі автори заперечують існування серонегативного АФС. Дискусія на цю тему надалі відкрита і необхідна, оскільки підтвердження АФС у вагітної жінки зобов'язує лікаря до застосування антитромботичної терапії до закінчення вагітності та під час пологів.

До численних АФА, які мають зв'язок із клінічними проявами АФС, належать антитіла проти амфотерного фосфатидилетаноламіну (ФЕ) [18], який становить 20-50% усіх фосфоліпідів плазми. ФЕ діє як антикоагулянт, збільшуючи кількість активного протеїну С (АПС) у реакції зсідання крові, що викликає інактивацію активного фактора V і, як наслідок, зниження його прокоагулятивних властивостей. Якщо відбувся викидень і/або тромбоз при негативних лабораторних даних щодо АФА, потрібно сконцентрувати увагу на визначенні антитіл до ФЕ, як на потенційному альтернативному критерії АФС [26, 27]. Для раннього виявлення серонегативного АФС необхідно визначати антитіла проти фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину і фосфатидилінозитолу. Однак, підтвердження присутності цих антитіл не означає вірогідну наявність антифосфоліпідного синдрому.

До нових антигенів у діагностиці АФС відноситься - головна ендотелійна молекула, яка розпізнається АФА. Віментин є білком III-го типу, який є головною складовою цитоскелету мезенхімальних клітин. Він знаходиться на поверхні

нейтрофілів, Т-клітин, активних макрофагів, тромбоцитів і ендотеліоцитів. Практично у всіх пацієток із серопозитивним АФС та у більшості пацієток із серонегативним АФС виявлені антитіла класів IgG та IgM проти віментин/кардіоліпінового комплексу [23]. Ще одна різновидність антитіл, виявлених у пацієток з АФС - це антитіла проти анексину A5 (АнексA5). Це білок з групи антикоагулянтів, який найчастіше трапляється у трофобласті та клітинах ендотелію судин. На сьогодні накопичуються клінічні висліди із метою внесення методу визначення антитіл проти АнексA5 до стандартної панелі досліджень для діагностики АФС [2].

Наведені приклади вказують, наскільки різноманітними є антитіла і численними антигени при різних клінічних формах АФС. Ці дані свідчать, що серонегативність АФС вірогідно пов'язана із дуже вузькими критеріями визначення. Базовим питанням, яке повинен поставити перед собою практикуючий лікар, це: "Як необхідно поступати з пацієтками зі ЗВ і серонегативним АФС?", а також: "Чи можна використовувати при наступній вагітності протитромботичне лікування без "типових показів?". На ці запитання, на сьогодні, не існує до кінця однозначної відповіді. Розуміючи, як багато ще не в'яснено і надалі залишається невідомим у тематиці механізмів ЗВ і знаючи, наскільки скромними є діагностичні можливості у щоденній лікарській практиці щодо вибору терапії, необхідно керуватися правилом "не нашкодь", підтвердженою науковою інформацією, а також досвідом. Беручи до уваги стан теперішніх знань щодо етіопатогенезу АФС, протитромботичне лікування видається єдиним ефективним методом терапії як АФС, так і серонегативного АФС.

Отже, знання імунозалежних механізмів ЗВ допоможе практикуючим лікарям правильно вибрати алгоритм лабораторного та клінічного обстеження, призначити адекватну терапію та визначити профілактичні заходи.

### Література

1. Balboni I., Niewold T.B., Morgan G., Limb C., Eloranta M-L., Ronnblom L., Utz P.J., Pachman L.M. Interferon-? Induction and Detection of Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm and Anti-RNP Autoantibodies by Autoantigen Microarray Analysis in Juvenile dermatomyositis. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2013, 65, 2434-2439.

2. Bertolaccini M.L., Amengual O., Atsumi T., et al. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*, 2011, 20, 191-205.
3. Borghi M.O., Raschi E., Scurati S., et al.: Effects of a Toll-like receptor antagonist and anti-annexin A2 antibodies on binding and activation of decidual cells by anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol* 2007, 2, 35.
4. Carp H.: Cytokines in recurrent miscarriage. *Lupus* 2004, 13, 630-634.
5. Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S., et al.: A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J. Reprod. Immunol* 2002, 53, 241-256.
6. Chaouat G.: The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol* 2007, 29, 95-113.
7. Chighizola C.B., Jesus G.R. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus* 2014, 23, 1232-1238.
8. Clark D.A. Cell-surface CD200 may predict efficacy of paternal mononuclear leukocyte immunotherapy in treatment of human recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2009, 61, 75-84.
9. Clarke G.N. Etiology of sperm immunity in women. *Fertility and Sterility* 2009, 91, 639-643.
10. Cline A.M., Kutteh W.H. Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009, 21, 291-295.
11. Cordiali-Fei P., Mussi A., D'Agosto G., Trento E., Bordignon V., Trincone S., Vento A., Sperduti I., Cristaudo A., Ensoli F. Assessment of T Regulatory Cells and Expanded Profiling of Autoantibodies May Offer Novel Biomarkers for the Clinical Management of Systemic Sclerosis and Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Clin and Develop Immunol* 2013, Article ID 390563, 7 p.
12. Craig W.Y., Ledue T.B. The relationship between antinuclear antibody data and antibodies against extractable nuclear antigens in a large laboratory cohort. *Clin Chem Lab Med* 2011, 18, 497-502.
13. Danowski A., Kickler T.S., Petri M.: Anti-beta-2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006, 33, 1775-1779.
14. Diallo M.S., Mbenque B., Seck A., Ndao A.C., Niang M.S., Cissoko Y., Thiam A., Diop G., Diallo R.N., Diallo M., Ndongo S., Dieve T.N., Cisse M., Kane A., Dieve A. Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014, 72, 351-358.
15. Di Simone N., Raschi E., Testoni C. et al.: Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 462-467.
16. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. *Immunologia*. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007, 286-295
17. Hughes G.R., Khamashta M.A.: Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 1127.
18. Kaul M., Erkan D., Sammaritano L., Lockshin M.D.: Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 927-930.
19. Kurpisz M, Kamieniczna M. *Immune Chemistry of ASA*. In: *Immune infertility - The Impact of Immune Reactions on Human Infertility*. Springer, 2010, 79-90.
20. Loncar D. Anticardiolipin antibodies in pathogenesis of infertility. *Vojnosanit Pregl* 2010, 67, 216-219.
21. Meroni P.L., Gerosa M., Raschi E., Scurati S., Grossi C., Borghi M.O.: Updating on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, 34, 332-337.
22. Mulla M.J., Brosens J.J., Chamley L.W., et al.: Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009, 62, 96-111.
23. Ortona E., Capozzi A., Colasanti T. et al.: Vimentin/cardioliipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010, 116, 2960-2967.
24. Ott J., Aust S., Kurz Ch., Nouri K., Wirth S., Huber J.C., Mayerhofer K. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2010, 94, 2895-2897.
25. Piccinni M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S.: Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000, 109, 30-33.
26. Sanmarco M., Alessi M.C., Harle J.R., et al.: Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001, 85, 800-805.
27. Sugi T., Matsubayashi H., Inomo A., Dan L., Makino T.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J. Obstet Gynaecol Res* 2004, 30, 326-332.
28. Szekeres-Bartho J., Wilczynski J.R., Basta P., Kalinka J. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci* 2008, 13, 1981-1990.
29. Valesini G., Alessandri C.: New facet of antiphospholipid antibodies. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1051, 487-497.
30. Zen M., Canova M., Campana C., et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* 2011, 10, 305-310.
31. Zhen X., Qiao J., Li R., Wang L., Liu P. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. *BMC Immunology* 2014, 15, 1-11.