

Т.Л. СМІРНОВА, Е.В. ПОРТНОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА

ИММУНИТЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Ключевые слова: хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, матка, плацента.

В процессе развития беременности между организмом матери и плода формируются сложные иммунологические взаимоотношения. Толерантность обеспечивается рядом факторов. При беременности происходит повышение лимфоцитов. Иммунодепрессивными свойствами обладают хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген. Подавлению реакций иммунитета материнского организма способствуют α -фетопроtein – белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени; некоторые белки плаценты (α 2-гликопротеин, трофобластический β 1-гликопротеид).

Беременность приводит к активации симпатоадреналовой системы, сопровождающейся количественной и качественной перестройкой биоаминного обеспечения структур матки.

T.L. SMIRNOVA, E.V. PORTNOVA, V.E. SERGEEVA
IMMUNITY AND PREGNANCY

Key words: chorionic gonadotropin, placental lactogen, uterus, placenta.

During pregnancy progress complex immunological relations are formed between maternal organism and a fetus. Tolerance is provided by a number of factors. The rate of lymphocytes is increasing during pregnancy. Chorionic gonadotropin and placental lactogen possess immunodepressive characteristics. α -fetoprotein-protein produced by embryonic hepatic cells; some placental proteins: α 2-glycoprotein, trophoblastic β 1-glycoprotein add to the depression of maternal immunity. Pregnancy leads to activation of adrenal symptom system accompanied by qualitative and quantitative rearrangement of biometabolic stabilization of uterus structures.

Состояние во время беременности иммунной системы матери и плода является важнейшей проблемой современного акушерства. Эмбрион и плод человека получают от отца 50% генетической информации, которая чужеродна для организма матери. Другая половина генетической информации плода является общей для него и матери. Плод рассматривается как генетически «полусовместимым трансплантатом» по отношению к организму беременной женщины [5].

В процессе развития беременности между организмом матери и плода возникают и формируются сложные иммунологические взаимоотношения, основанные на принципе прямой и обратной связи. Эти взаимоотношения обеспечивают правильное, гармоничное развитие плода и препятствуют отторжению плода как своеобразного аллотрансплантата.

Актуальность исследований иммунологических основ акушерской патологии обусловлена тем, что причиной большинства осложнений беременности является системное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. В настоящей публикации мы систематизировали сведения о формировании и функционировании иммунной системы матери и внутриутробного плода.

Антигенная активность плода формируется и развивается постепенно [1]. Самым ранним иммунным барьером является блестящая оболочка, которая образует защитный слой вокруг яйцеклетки и в дальнейшем сохраняется от момента оплодотворения почти до стадии имплантации. Установлено, что блестящая оболочка непроницаема для иммунных клеток, вследствие чего антитела матери, которые могли бы образоваться в оплодотворенной яйце-

клетке и эмбрионе на ранних стадиях развития, не могут пройти через этот барьер. В дальнейшем иммунная защита эмбриона и плода начинает осуществляться другими сложными механизмами, обусловленными изменениями в материнском организме и плаценте.

Антигены трофобласта возникают приблизительно на 5-й неделе внутриутробного развития, а антигены плода – на 12-й неделе. Именно с этого периода начинается и прогрессирует функционирование иммунной реакции плода. Вопросы реакции материнского организма на прогрессирующую иммунологическую реакцию, механизмы защиты плода от иммунной агрессии изучены до настоящего времени недостаточно.

Важнейшим фактором защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского происхождения, обусловленная различными механизмами. Известно, что реакции антиген–антитело регулируются гуморальными и клеточными механизмами. При физиологическом развитии беременности гуморальное звено иммунитета, оцениваемое на основании уровня в крови иммуноглобулинов классов А, М, G, существенно не изменяется, за исключением концентрации иммуноглобулина G, которая в конце беременности несколько снижается в результате перехода IgG через плаценту к плоду. Не претерпевает выраженных изменений во время беременности и такая важнейшая составляющая часть иммунной системы, как система комплемента. Следовательно, организм беременной не только адекватно отвечает на антигенную стимуляцию плода, но и вырабатывает антитела, связывающие антигены отцовского происхождения.

При анализе иммунограммы обнаружено, что во время беременности соотношение Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров существенно не меняется, хотя абсолютное количество этих клеток подвержено определенным колебаниям. Повышение количества лимфоцитов, характерное при беременности, не имеет существенного значения в процессах иммуномодуляции. Следовательно, при физиологической беременности характерна известная иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского происхождения. Эта толерантность обеспечивается рядом факторов. Большую роль играют гормоны и специфические белки плаценты.

Большое внимание уделяется изучению влияния гормонов беременности на иммунитет. Выраженным иммунодепрессивными свойствами обладает хорионический гонадотропин, который продуцируется трофобластом с самых ранних стадий беременности. Аналогичными свойствами обладает плацентарный лактоген. Наряду с этими гормонами известную роль в процессах иммуносупрессии играют также глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой на протяжении беременности. Кроме гормонов, подавлению реакций иммунитета материнского организма способствуют α -фетопротеин – белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени, а также некоторые белки плаценты зоны беременности (α 2-гликопротеин и трофобластический β 1-гликопротеид). Эти белки плаценты в совокупности с хорионическим гонадотропином и плацентарным лактогеном создают как бы зону биологической защиты фетоплацен-

тарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери.

Ассоциированный с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеин, синтезируемый клетками печени, лимфоцитами и моноцитами, имеет выраженные иммунодепрессивные свойства. Известно, что белок способен блокировать рецепторы главного комплекса гистосовместимости. Биосинтез $\alpha 2$ -гликопротеина увеличивается при беременности в 2-3 раза. Усиленный биосинтез его на ранних стадиях беременности, когда идет закладка трофобласта и иммунорегуляторные факторы плаценты еще не синтезируются, препятствует атаке трофобласта и эмбриона соответствующими клетками и антителами иммунной системы матери. Максимальная концентрация этого белка при неосложненном течении гестационного процесса варьирует от 0,05 до 5 г/л и коррелирует с динамикой концентрации эстрогенов в плазме крови. При гестозе характерно низкое содержание $\alpha 2$ -гликопротеина в сыворотке крови. Отмечено, что снижение концентрации белка пропорционально тяжести преэклампсии. Так, при тяжелой преэклампсии концентрация $\alpha 2$ -гликопротеина снижается вдвое. При внутриутробной гибели плода концентрация $\alpha 2$ -гликопротеина резко снижается, что можно использовать в качестве прогностического критерия.

Значительная часть идиопатических спонтанных абортс может быть связана с иммунологической несовместимостью матери и плода. Доказана важная роль прогестерона в формировании адекватного иммунного ответа с ранних сроков беременности.

В присутствии прогестерона лимфоциты беременной женщины высвобождают протеин, названный прогестерон-индуцированным блокирующим фактором, который усиливает иммуномодулирующее и антиабортное действие прогестерона. Иммунологическое распознавание беременности и последующая активация материнской иммунной системы ведут к активации прогестероновых рецепторов плацентарных лимфоцитов и клеток CD8⁺. При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор. Данный фактор изменяет профиль секреции цитокинов активированными лимфоцитами, сдвигая баланс в сторону преобладания Т-супрессоров. Заместительная терапия прогестероном ликвидирует угрозу невынашивания за счет индукции иммунного ответа децидуальных Т-супрессоров. Восполнение прогестерона устраняет abortивное действие стресса за счет снижения синтеза Th1 цитокинов по CD-8 зависимому пути.

Беременность приводит к активации симпатoadреналовой системы, сопровождающейся количественной и качественной перестройкой биоаминного обеспечения структур матки [4]. С помощью люминесцентно-гистохимических методов обнаружено, что в начальном периоде беременности (фаза развертывания иммунного конфликта) повышается содержание моноаминов в клеточных структурах эндометрия с одновременным увеличением количества люминесцирующих макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток в базальном слое эндометрия, увеличением степени выявления адренергической иннерва-

ции миометрия и эластических волокон стенок сосудов. На среднем сроке беременности (фаза подавленного иммунного ответа) определяется дальнейший рост количества иммунорегуляторных клеток: макрофагов, лимфоцитов, тучных и пигментсодержащих клеток в базальном слое эндометрия. Во II триместре беременности отсутствует люминесценция эластических волокон, снижается плотность адренергической иннервации миометрия в зоне плацентации. Предродовый период (фаза напряженного иммунного конфликта) характеризуется уменьшением содержания катехоламинов и серотонина в клеточных структурах эндометрия, увеличением процента дегранулирующих форм тучных клеток, вытеснением медиаторов их адренергических нервных волокон, выраженной аргентаффинной реакцией миоцитов и клеток базального слоя эндометрия. Моноаминная перестройка обусловлена антигенным влиянием плода.

С помощью люминесцентно-гистохимических методов изучено состояние центральных и периферических лимфоидных органов при беременности. Исследованиями Д.С. Гордон с соавт. [2] обнаружено, что иммунокомпетентные субкапсулярные люминесцирующие гранулярные клетки тимуса визуализируются в I и III триместрах, премедулярные люминесцирующие гранулярные макрофаги обнаруживаются во II триместре. В III триместре беременности выявлены глубокие корковые люминесцирующие гранулярные клетки. Субкапсулярные люминесцирующие гранулярные клетки экспрессируют Ia-антиген в I и III триместрах беременности.

В период беременности и лактации уменьшается масса вилочковой железы за счет коркового вещества, возникает умеренное увеличение числа ШИК-положительных клеток, уменьшается количество флуоресцирующих нервов.

Большую роль в иммунной защите плода играет плацента [6, 7]. Наличие трофобластического, а затем и плацентарного барьеров, разделяющих организмы матери и плода, обуславливает выраженные защитные функции. Установлено, что трофобласт резистентен к иммунному отторжению. Кроме того, трофобласт со всех сторон окружен слоем аморфного фибриноидного вещества, состоящего из мукополисахаридов. Это слой надежно защищает плод от иммунологической агрессии организма матери. Известная роль в подавлении иммунных реакций в плаценте принадлежит также Т- и В-лимфоцитам, макрофагам, гранулоцитам и ряду других клеточных элементов, обнаруживаемых в тканях плаценты.

В первые недели беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена CD56⁺NK-клетками (80%), Т-лимфоцитами (CD3⁺ (10%) и CD14⁺макрофагами (10%). Эти клетки накапливаются в большом количестве в месте имплантации. Они обеспечивают модулирование иммунного ответа матери по отношению к плаценте в направлении цитотоксического хелперного ответа I типа или стимулирующего рост хелперного ответа II типа.

Основной популяцией лимфоцитов децидуальной оболочки являются NK-клетки с фенотипом CD56⁺CD16⁺CD3⁻. Они имеют вид больших грану-

лярных лимфоцитов. В отличие от CD56⁺ периферической крови децидуальные CD56⁺ не имеют рецептора к фрагменту иммуноглобулинов III типа (CD16), а также значимых количеств Fc-рецепторов I (CD64) и II (CD32) типов. В отличие от CD56⁺ клеток периферической крови почти все CD56⁺ клетки децидуальной оболочки экспрессируют на поверхности молекулы 1-интегрина (CD49a, VLA-1), характерные для активированных лимфоцитов.

Считается, что значительное повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов может явиться причиной репродуктивных потерь. Следствием этого является недостаточная инвазия и повреждение трофобласта с ранних сроков беременности. У беременных группы высокого риска по невынашиванию беременности наблюдаются повышенная экспрессия интерлейкина IL-12 и низкая экспрессия прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и IL-10. Циркулирующие моноциты «запрограммированы» синтезировать Т-хелперный цитокин IL-12 при физиологической беременности. Однако феномен иммунной супрессии при беременности не является абсолютным.

У женщин с хроническими эндотелиотропными вирусными инфекциями (вирус простого герпеса I и II типов, персистирующая цитомегаловирусная инфекция, гепатит С, опоясывающий лишай, вирус Эпштейна–Барра, энтеровирусные инфекции) уже в I триместре беременности выявлено снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) и секретируемых ими цитокинов IL-4, IL-10 и увеличение абсолютного и относительного количества CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов и секретируемых цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α . У пациенток с указанными инфекциями выявлено значительное количество клеток CD16⁺ и CD56⁺. Во II и III триместрах беременности вирусное поражение приводит к снижению абсолютных показателей CD3⁺ CD4⁺ и уровня секретируемых цитокинов по Th2-пути - IL-4, IL-10, повышение цитотоксического звена иммунитета (CD8⁺, CD16⁺, CD56⁺) и секретируемых этими клетками цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α . Содержание провоспалительных цитокинов в III триместре беременности превышает норму: уровень IL-6 соответствует 4,837 $\pm$ 2,818 пг/мл, при норме 1,1-4,1 пг/мл, уровень TNF- α – 8,358 $\pm$ 2,514 пг/мл при норме 0,1-8,1 пг/мл. Избыточное количество провоспалительных цитокинов вызывает развитие эндотелиопатии и активацию системы комплемента, что является начальным звеном в патогенезе синтеза антифосфолипидных антител и молекул адгезии с последующим развитием тромбофилии и плацентарной недостаточности [3].

Во время беременности и раннего послеродового периода субпопуляции Т-клеток периферической крови меняются [9]. С начала беременности и в течение всего срока беременности абсолютное количество Т-клеток (CD3) и их основных разновидностей (CD 4 и CD8) уменьшается. В послеродовом периоде количество Т-клеток в крови повышается. Эти изменения отражают общую иммуносупрессию в организме матери во время беременности.

Однако говорить о беременности как об иммунодефицитном состоянии вряд ли можно, так как, несмотря на состояние иммуносупрессии, у беременной сохранен динамический антигенспецифический иммунный ответ Т-лимфоцитов. Большое число пролиферирующих клонов Т-лимфоцитов в крови

беременной женщины четко определяется уже на 9-10-й неделе. Эти изменения достигают максимума во II триместре беременности. После 30 недель беременности все пролиферировавшие клоны исчезают. Во время беременности происходит сенсibilизация цитотоксических Т-лимфоцитов матери к унаследованным от отца антигенам тканевой совместимости.

Нормальные гематологические показатели при беременности

Показатель	Исследуемый контингент			
	небеременные женщины	беременные женщины (триместр беременности)		
		I	II	III
Гемоглобин, г/л	139 (115-160)	131 (112-165)	120 (108-144)	112 (110-140)
Гематокрит:				
Артериальная кровь	0,35	0,33	0,36	0,34
Венозная кровь	0,40	0,36	0,33	0,32
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2-5,4	4,2-5,4	3,5-4,8	3,7-5,0
Лейкоциты, $10^9/л$	7,4	10,2	10,5	10,4
Нейтрофилы, %	55	66	69	69,6
Базофилы, %	0,5	0,2	0,2	0,1
Эозинофилы, %	2,0	1,7	1,5	1,5
Лимфоциты, %	38,0	27,9	25,2	25,3
Моноциты, %	4,0	3,9	4,0	4,5
СОЭ, мм/ч	22	24	45	52

Во время беременности в матке содержится большое количество макрофагов, располагающихся в эндометрии и миометрии. Их количество регулируется гормонами яичников, макрофаги содержат рецепторы к эстрогенам. В процессе имплантации макрофаги перераспределяются в зоне взаимодействия трофобласта и эндометрия, причем одними из факторов хемотаксиса являются цитокины – КСФ-1, ГМ-КСФ, ФНО, интерлейкин-6. Интересно, что лимфоциты периферической крови не способны к продукции ГМ-КСФ. С помощью иммуногистохимических методов выявлена экспрессия рецепторсвязывающего ракового антигена-1 (RCAS1), CD3, CD56, CD69, CD25 в децидуальной оболочке [10]. Нашими исследованиями с применением иммуногистохимических методов установлено, что при плацентарной недостаточности увеличивается количество CD68-позитивных макрофагов в децидуальной оболочке [8].

Таким образом, иммунологические взаимоотношения системы мать–плацента–плод являются физиологическим процессом, направленным на создание и обеспечение необходимых условий для нормального развития плода. Нарушение этого процесса приводит к развитию осложнений беременности: невынашиванию, гестозу, иммуноконфликтной беременности.

Литература

1. Васильева З.Ф. Иммунологические основы акушерской патологии / З.Ф. Васильева, В.Н. Шабалин М.: Медицина, 1984. 191 с.

2. Гордон Д.С. Идентификация люминесцирующих гранулярных клеток тимуса с дендритными макрофагами / Д.С. Гордон, В.Е. Сергеева, Т.Л. Петрова (Смирнова) и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. 2001. Т.123. С. 118-120.

3. Долгушина Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина // Акушерство и гинекология. 2008. № 4. С. 16-19.

4. Креймерман Г.М. Люминесцентно-гистохимический анализ моноаминного обеспечения матки при беременности и иммунологическом конфликте: авт. дис...канд. мед. наук / Г.М. Креймерман Ташкент, 1988. 18 с.

5. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. М.: Медицина, 1991. 276 с.

6. Серов В.Н. Гестоз – болезнь адаптации / В.Н. Серов, Н.М. Пасман и др. Новосибирск, 2001. 120 с.

7. Сидорова И.С. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова, В.П. Чехонин, О.И. Гурина и др. // Акушерство и гинекология. 2008. № 4. С. 6-11.

8. Смирнова Т.Л. Морфология плаценты при плацентарной недостаточности / Т.Л. Смирнова, Т.А. Алексеева, В.Е. Сергеева // Материалы общероссийской научной конференции «Актуальные вопросы науки и образования» и весенней Сессии РАЕ. Москва, 2009 г. // Успехи современного естествознания. 2009. № 7. С. 62-63.

9. Соколов Д.И. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови беременных женщин с гестозом / Д.И. Соколов, А.В. Селютин, М.В. Лесничия и др. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, вып. 4. С. 17-23.

10. Wicherek L. RCAS1 decidual immunoreactivity in severe pre-eclampsia: Immune cell presence and activity / L. Wicherek, P. Basta, J. Sikora et al. // Amer. J. Period. Immunol. 2007. V. 68, №4. P. 358-366.

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tlsmr@mail.ru).

SMIRNOVA TATJANA LVOVNA – candidate of medical sciences, associative professor of obstetrics and gynaecology department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ПОРТНОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oper@chuvsu.ru).

PORTNOVA ELENA VLADIMIROVNA – assistant of Obstetrics and Gynaecology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oper@chuvsu.ru).

SERGEEVA VALENTINA EFREMOVNA – doctor of biological sciences, Professor of Medical Biology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
