

УДК 618.3-008.6-0.2-092(045)

Современные представления о возможных механизмах срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза

Сообщение I.

Роль нарушений инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценной плацентации в индукции развития гестоза

Т.Н.Глухова, Н.П.Чеснокова, И.А.Салов, О.М.Харитоновна

Саратовский государственный медицинский университет

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что инициирующими патогенетическими факторами развития гестоза являются недостаточность инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценность плацентации, то есть ограничение ее поверхностной плацентарной площадкой. Последнее обусловлено генетически детерминированными факторами, в частности, аномалиями структуры интегринов, приводящими к нарушению инвазии трофобласта в децидуальную оболочку матки, в том числе в маточно-плацентарные артерии. При этом в сосудах плаценты и субплацентарной зоны сохраняются мышечные элементы, реагирующие развитием спазма и ишемии на действие вазопрессорных нервных и гуморальных влияний.

До настоящего времени нет единой концепции патогенеза гестоза. Согласно распространенной в последнее время точке зрения, инициирующими патогенетическими факторами развития гестоза являются недостаточность инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценность плацентации, то есть ограничение ее поверхностной плацентарной площадкой (т.е. инвазия не распространяется до материнских кровеносных сосудов) [12]. Как известно, при нормальной беременности такая инвазия распространяется на всю децидуальную оболочку и прилегающую треть миометрия, пролонгируя беременность и устанавливая кровоток и метаболизм в плаценте [3].

В основе указанного феномена неполноценной плацентации, по мнению ряда авторов, лежат генетически детерминированные аномалии структуры интегринов, приводящие к нарушению инвазии цитотрофобласта в децидуальную оболочку матки [3,6]. Термином «интегрины» обозначается обширная группа интегральных мембранных рецепторов, которые опосредуют связь клетки с внеклеточным матриксом, а также связь цитоскелетов клеток, обеспечивая таким образом межклеточные взаимодействия. Интегрины являются трансмембранными молекулами, представляющими собой гетеродимеры,

состоящие из α и β -субъединиц, различные сочетания которых формируют более 20 типов интегринов.

Клетки человека экспрессируют по крайней мере 3 основных субсемейства интегринов, объединенных по общности их β -субъединиц ($\beta 1, \beta 2, \beta 3$ -субъединицы) [3].

Интегриновые рецепторы третьего субсемейства (содержат $\beta 3$ -субъединицу) кодируются геном GPIIIa, локализованным в длинном плече хромосомы 17. Имеется ряд данных о том, что один из аллелей этого гена GPIIIa связан с нарушениями циркуляции в сосудистой системе, а продукт этого гена (Pb/IIIa – рецептор тромбоцитов) является регулятором тромбообразования [3].

Показано, что появление аллеля PL-AII (мягкая мутация типа транзиции – замена тимина на цитозин) гена GPIIIa коррелирует с развитием фетоплацентарной недостаточности при гестозе, с предрасположенностью к перинатальной патологии плода и новорожденного, а также с развитием гипоксии плода [2,3].

В соответствии с данными ряда авторов, ключом к патогенетическим механизмам развития гестоза является нарушение инвазии клеток трофобласта в маточно-плацентарные артерии [10]. Как известно, во время нормальной беременности извитые материнские артерии, которые питают плацентарное ложе, подвергаются выраженной перестройке для улучшения адекватной доставки кислорода к растущей матке. У здоровых женщин при физиологическом течении беременности проникновение цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий матки полностью ликвидирует мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки, в связи с чем сосудистая стенка становится ареактивной к действию вазопрессорных нервных и гуморальных регуляторов. Если в сосудах плаценты и субплацентарной зоны мышечные элементы сохраняются или образуются вновь, вазопрессорные амины вызывают спазм, ишемию, нарушение кровотока в указанной зоне [5,8,11].

Таким образом, у пациенток, у которых в дальнейшем развивается гестоз, на ранних стадиях гестации происходит торможение миграции трофобласта в сосуды матки. При этом возникают ишемия, кровоизлияния и структурные изменения тканей плаценты: кисты, преждевременное «созревание» [7]. Гипоксия, развивающаяся в этих условиях в тканях маточно-плацентарного комплекса, сопровождается поражением эндотелия сосудов с нарушением их вазоактивных свойств и выделением ряда медиаторов, играющих ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции.

Одним из факторов уменьшения инвазии трофобласта в маточно-плацентарные артерии является избыточное скопление макрофагов в этой области и стимуляция процесса апоптоза клеток трофобласта [6,9]. В ука-

занных работах было проведено изучение эффекта макрофагов на апоптоз трофобласта *in vitro*. Макрофаги были активированы экзогенным туморнекротизирующим фактором α (TNF α), и при этих условиях скорость апоптоза трофобласта увеличилась. Эффект макрофагов относительно стимуляции апоптоза клеток трофобласта был ингибирован одновременным добавлением триптофана и анти TNF рецепторов. Таким образом, макрофаги, имеющиеся в избытке в области плацентарного ложа у женщин с гестозом, способны ограничить инвазию трофобласта благодаря влиянию TNF α [13].

Обращает на себя внимание тот факт, что вышеописанный феномен неполноценности плацентации у беременных с последующим нарушением васкуляризации, оксигенации и трофики плаценты является ведущим патогенетическим фактором повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера и проникновения в системный кровоток матери антигенов плода. Последние индуцируют развитие реакций гиперчувствительности гуморального типа, в частности иммунокомплексную патологию [1,4].

В связи с этим становится очевидной тесная взаимосвязь вышеуказанной теории патогенеза гестоза как следствия неполноценной инвазии клеток трофобласта в маточно-плацентарные артерии с иммуноаллергической концепцией патогенеза гестоза, связывающей его развитие со срывом иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии и лечению гестоза // Акуш. и гин.-1998-№5.-с.3-6.
2. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. Киев, 1992.
3. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GP IIIa β -цепи интегрина // Акуш. и гинек.-2001.- №6.- С.53-56.
4. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М., 1997.
5. Сидорова И.С. Поздний гестоз. М., 1996.- 222с.
6. Allaire A.D., Ballenger K.A., Wells S.R. et al. Placental apoptosis in preeclampsia // *Obstet. and Gynecol.*, 2000, v.96, Iss.2, p.271-276.
7. Bolte A.S., van Geijn H.P., Dekker G.A. Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin // *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 2001, Mar; 95(1): 12-21.
8. Caniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implication for the pathophysiology // *Placenta*, 2000, v.21, Suppl.A. p.525-530.
9. Di Federico E., Genbacev O., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts. // *Am.J. of Pathology*, 1999, v.155, Iss.I. p.293-301.

10. Granger J.P., Alexander B.T., Leinas M.T. et al. . Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Hypertension*, 2001, Sep; 38(3 Pt 2): 718-722.

11. Lam D.S.C., Chan N.M. Choroidal ischemia in preeclampsia // *New Engl. J. of Medicine*, 2001, v.344, Iss.10, p.739.

12. Pijnenborg R., Vercruysse L., Verbist L., van Assche F.A. Interaction of interstitial trophoblast with placental bed capillaries and venules during preeclampsia // *Placenta*, 1998, v.19, p.569-575.

13. Reister F., Frank H.G., Kingdom J.C. et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women // *Lab. Invest.*, 2001, Aug 81(8): 1143-1152.

THE SUMMARY

The analysis of the given literature testifies that initiating the factors of development of gestosis are insufficiency invasion of the trophoblast in a wall of the uteri and inferiority placentation, that is restriction by its superficial placental platform. Last is caused by the generically determined factors, in particular, by anomalies of structure of the integrins, interfering invasion of the trophoblast in decidual an environment of the uterus. Thus in vessels of placenta and subplacental zone are kept muscle elements reacting by development ischemia to action vasopressing nervous and humoral influences