

нам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза.

Сообщение 2.

О роли нарушения продукции плацентой иммуносупрессирующих цитокинов в индукции аллергических реакций матери на антигены плода при гестозе

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

Саратовский государственный медицинский университет

В обзоре изложены современные представления об этиологии и патогенезе гестоза. Показано значение как генетически детерминированного, так и обусловленного развитием воспалительного процесса гениталий повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера для антигенов плода. Рассмотрена роль иммунокомплексной патологии как пускового механизма в развитии гестоза, значение нарушения продукции плацентой белков беременности и цитокинов с иммуносупрессивным действием при осложненном течении беременности.

Среди распространенных теорий патогенеза гестоза ведущей является точка зрения о гиперреактивности организма матери на антигены плода, попадающие в ее кровоток и индуцирующие развитие аллергических реакций гуморального типа, в частности, иммунокомплексной патологии [5,11].

В то же время рядом исследователей выявлена тесная взаимосвязь между нарастанием уровня антител к антигенам клеточных мембран и наличием рано развивающегося тяжелого гестоза [3,17].

При иммунофлюоресцентном анализе почечных биоптатов у женщин в сроки от 8 дней до 1,5 лет после завершения беременности, сопровождавшейся развитием тяжелой формы гестоза, было обнаружено отложение иммуноглобулинов основных классов – IgG, IgM, IgA в эпителии клубочков почек, в стенке артерий, в мезангии у 15 из 17 обследованных женщин, что не характерно для здоровых женщин. Одновременно выявлено отложение C3 компонента комплемента в клубочках почек [8]. Высокая частота выявления в почечных биоптатах иммуноглобулинов различных классов и иммунных комплексов позволяет высказать точку зрения, согласно которой в основе развития полиорганной недостаточности при этой патологии лежит срыв иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитие системных иммуноаллергических реакций.

Касаясь происхождения потенциальных антигенов, обеспечивающих сенсибилизацию матери при развитии гестоза, следует отметить, что в оплодотворенной яйцеклетке выделяют по крайней мере 3 группы антигенов:

отцовские аллоантигены, эмбриональные антигены, появляющиеся на определенном этапе развития, а также продукты женских половых путей. HLA-антигены появляются на клетках плода между 8 и 9 неделями эмбрионального развития [7,13].

Следует отметить, что в половом тракте женщины развита система местного иммунитета, представленная макрофагами, нейтрофилами, CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитами, а также иммуноглобулинами классов IgG и IgA, содержащими антиспермальные антитела [4].

Несмотря на наличие указанных местных механизмов защиты, не происходит полной элиминации сперматозоидов, нарушения имплантации оплодотворенной яйцеклетки и отторжения бластоцисты. Это обусловлено тем, что иммунная система беременной толерантна к антигенам эмбриона и плода в связи с наличием плацентарного барьера (трофобласта), обеспечивающего изоляцию фетального кровотока от иммунокомпетентных клеток матери. Кроме того, трофобласт обладает низкой плотностью антигенов тканевой гистосовместимости (HLA) и соответственно не обеспечивает возможного механизма “двойного распознавания” лимфоцитами антигенов плаценты [7,20].

Анализируя данные литературы, касающиеся возможных механизмов срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода, необходимо выделить следующие пусковые механизмы, приводящие к аутосенсбилизации матери антигенами плода и развитию гестоза:

- ✓ генетически детерминированная недостаточность продукции иммуносупрессирующих факторов плаценты, сцепленная с различными изоантигенами гистосовместимости (HLA B7, HLA B17, HLA B27 и др.) Замечено, что среди дочерей женщин с преэклампсией число заболеваний гестозом в 8 раз выше, чем в нормальной популяции. Создана генетическая карта исключения, согласно которой имеет место ауто-сомно-рецессивный путь наследования заболевания.
- ✓ приобретенная форма патологии плаценты инфекционно-воспалительной природы, сопровождающаяся нарушением трофики и васкуляризации плаценты, изменением ее функциональной активности и соответственно недостаточностью продукции цитокинов, обладающих иммуносупрессорным действием (ФНО- α , М-КСФ и ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.).

В настоящее время четко определена иммуносупрессирующая роль плаценты за счет продукции цитокинов и белков беременности, что препятствует отторжению плода как носителя генетически чужеродной информации. В связи с этим целесообразно остановиться на соответствующих данных литературы. Характерной особенностью плаценты является синтез более 25

эмбриоспецифических белков, называемых иногда онкофетальными или раковоэмбриональными. В настоящее время предполагается, что именно фетальные белки играют решающую роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности в системе мать-плод. Среди онкофетальных белков с иммуносупрессивным действием наиболее важная роль отводится трофобластическому β -гликопротеину (ТБГ) и α -фетопротеину (АФП), которые препятствуют отторжению плода во время беременности [1, 16].

Следует отметить, что иммуномодулирующие свойства плаценты, препятствующие отторжению плода как носителя генетически чужеродной информации, обеспечиваются не только продукцией альфа-фетопротеина и трофобластического β -гликопротеина, но и различными цитокинами.

Как известно, плацента является важнейшим продуцентом гормонов, биологически активных соединений, цитокинов. За последнее 10-летие установлено что плацента и некоторые репродуктивные ткани способны синтезировать широкий спектр цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1,2, 6, 8, 15, трансформирующий фактор роста β , колониестимулирующие факторы, интерфероны α и β). Цитокины плаценты обладают чрезвычайно высокой активностью и принимают непосредственное участие в механизмах, обеспечивающих физиологический уровень сосуществования генетически чужеродных организмов матери и плода при беременности [6,14,19].

Среди указанных цитокинов плаценты наиболее важная роль отводится фактору некроза опухолей α (ФНО- α). Рядом авторов было выявлено более высокое содержание указанного цитокина в крови женщин с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными [15].

Как указывалось выше, цитокинами плаценты и лимфоидной ткани являются ИЛ-6 и ИЛ-8, оказывающие иммуномодулирующие эффекты. ИЛ-6, продуцируемый трофобластом, является звеном цитокинового каскада фетоплацентарного комплекса, который, с одной стороны, реализует совместно с ИЛ-1 и ФНО- α перестройку эндокринной системы матери, а с другой – контролирует иммунные реакции в фетоплацентарной зоне. Не исключено, что в зоне контакта иммунокомпетентных клеток матери и плаценты ИЛ-6 препятствует эффекторным реакциям материнских лимфоцитов благодаря активации CD8+-клеток-супрессоров и блокирования реакций гиперчувствительности замедленного типа, лежащих в основе механизма отторжения тканей. Таким образом, выявленное рядом авторов уменьшение продукции ИЛ-6 у беременных с гестозом может быть одним из патогенетических факторов подавления иммуносупрессорных реакций и срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода. Иммуномодулирующими цитокинами плаценты являются ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-15, трансформирующий фактор роста β (ТрФ- β).

Известно, что плацента при беременности продуцирует два гемопотических фактора роста: гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ).

Наиболее существенными эффектами М- и ГМ-КСФ являются следующие: оба КСФ оказывают выраженные трофические эффекты на ткани плаценты; факторы способствуют притоку моноцитов и макрофагов в плацентарный компартмент, поддерживая их жизнеспособность и дифференцировку, а также выступают индукторами цитокинов. Отмечено снижение концентрации М-КСФ и ГМ-КСФ в сыворотке крови у беременных с гестозом [18].

Плацента продуцирует также интерфероны 1 типа ИНФ- α и ИНФ- β , оказывающие преимущественно депрессорные эффекты, однако в настоящее время в литературе в отношении значимости указанных цитокинов в отношении гестоза отсутствуют сколько-нибудь систематизированные данные.

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что недостаточность продукции лимфоидной тканию, макрофагальными элементами, плацентой цитокинов с иммуносупрессивной направленностью действия (ГРФ- β , ИНФ 1-го типа, М-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15) или усиление продукции цитокинов с иммуностимулирующим эффектом (ФНО- α , ИЛ-1) могут обеспечить срыв иммунологической толерантности лимфоидной системы матери по отношению к антигенам плода.

Нарушение продукции плацентой цитокинов и гормонов, регулирующих иммунный ответ, может носить не только наследственный характер, но и иметь место при локальных воспалительных процессах гениталий инфекционной природы. Так, данные литературы свидетельствуют о том, что у погибших вследствие гестоза женщин оказался высоким процент сопутствующих гинекологических заболеваний, причем наиболее часто имели место воспалительные заболевания: сальпингооофорит, эндоцервицит, трихомониаз, острая гонорея, распространенный кондиломатоз наружных половых органов и влагиалища и др. [9,10].

Молекулярно-клеточные механизмы этих процессов могут быть представлены в аспекте современных данных об общих закономерностях развития воспаления и формирования иммунных механизмов защиты у плода. Как известно, в случае развития острых и хронических воспалительных процессов гениталий инфекционной природы (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, бактериальная инфекция) неизменно возникает закономерное усиление продукции в фазу алтерации медиаторов воспаления с выраженным вазоактивным действием, вызывающих резкое повышение проницаемости сосудов, их расширение, явления тромбоза, эмболии, циркуляторной гипоксии,

усугубляющей повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера [2].

Повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера и соответственно проникновение антигенов плода в кровоток матери, индукция иммунного ответа может иметь место и при различных формах экстрагенитальной патологии, характеризующейся развитием хронической циркуляторной гипоксии у больных с гипо- и гипертензивным синдромом, с сердечной и легочной недостаточностью, различными эндокринопатиями, патологией почек, сопровождающейся нарушением сосудистого тонуса, васкуляризации и трофики тканей [5,12].

При всех вышеперечисленных видах патологии в связи с развитием циркуляторной, дыхательной, тканевой гипоксии возможно нарушение трофики плаценты. При этом не только нарушается продукция цитокинов с иммуносупрессирующими свойствами, но и повышается проницаемость маточно-плацентарного барьера для эмбриональных антигенов, возникает проникновение их в системный кровоток с последующей индукцией иммунного ответа.

Анализ приведенных выше данных литературы убедительно свидетельствует о возможности срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитию сенсibilизации материнского организма вследствие комплекса патогенетических факторов:

1. Генетически детерминированной недостаточности продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов.
2. Приобретенного повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера для антигенов плода при одновременном подавлении продукции иммуносупрессирующих субстанций плацентой в случае развития инфекционного процесса в матке, плаценте и оболочках плода.

В случае развития системной циркуляторной, дыхательной, тканевой гипоксии и нарушения гемодинамики и микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе с последующим подавлением иммуносупрессивной функции плаценты при экстрагенитальной патологии (сердечная и легочная недостаточность, ожирение, эндокринопатии).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Абелев Г.И. Альфа-фетопротеин: биология, биохимия, молекулярная генетика.// Иммунология.- 1994.-№3.-с 4-10.
2. Алмазов В.А., Петришев Н.Н., Шдяхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М.: ВУМНЦ, 1999.-464 с.

3. Глухова Т.Н. О взаимосвязи уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови и тяжести клинических проявлений гестоза.- Актуальные проблемы патофизиологии. -Сб науч тр.-.-С-Пб.,2002.-с.22-23.
4. Клиническая иммунология и аллергология // Под ред. Л.Йегер:Пер. с нем.-М.: Медицина, 1986.-Т.3.-448с.
5. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии и лечению гестоза// Акуш. и гин.-1998-№5.-с.3-6.
6. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия //Иммунология, 1999, №5, с 5-8.
7. Милер И. Имунитет человеческого плода и новорожденно-го.-Прага: Авиценум, 1983-228с.
8. Мурашко Л.Е., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г. и др. Морфология почек после перенесенной эклампсии // Проблемы беременности, 2001, №4, с.39-42.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Нестеренко Т.Г. и др. Возможности прогнозирования гестоза и тактика ведения беременности // Проблемы беременности, 2001, №3, с 55.
10. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике.- Л., 1988-247с.
11. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство.- М., 1997.
12. Сидорова И.С. Поздний гестоз.-М., 1996.-222с.
13. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Г. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М., Медицина, 1996.-383с.
14. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности //Успехи совр. биол., 1994, Т.114, вып.2, с.223-239.
15. Benyo D.F., Smarason A., Redman C.W. et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia //J.Clin. Endocrinol. Metab., 2001 Jun; 86(6): 2505-2512.
16. Cardoso E., Valdes G., Comini E., Matera L. Effect of human alpha-fetoprotein on native and in vitro-stimulated NK activity// J.Clin. Lab. Immunol.-1991.-v.-34.-№4.-p.183.
17. Lacasing L., Poston L. Adverse pregnancy outcome in the antiphospholipid syndrome: focus for future research // Lupus.- 1997.- v.6.- p.681-684.
18. Matsubara K., Ochi H., Kitagawa H. et al. Concentration of serum granulocyte-colonystimulating factor in normal pregnancy

- and preeclampsia //Hypertension in Pregnancy.-1999.-v.18, Iss.1,p.95-106.
19. Ong C.Y., Liao A.W., Cacho A.M. et al. First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction //Obstet. Gynecol.-2001-v.98 (4): 608-611.
 20. Parcer Ed.C.W. Clinical Immunology.-Philadelphia:Saunders, 1980.- 752p.

THE SUMMARY

In the review the modern representations about ethiology and patogenesis of gestosis are stated. The meaning both generically determined, and caused by development of inflammatory process of uterus of increase of permeability utero-placental barrier to antigens of a fetus is shown. The role of the immunocomplexes as starting mechanism in development of the gestosis, meaning of infringement of production of the placenta proteins during pregnancy and cytokines with immunosuppressive action is considered at the complicated current of pregnancy.

УДК 612.014.49; 611.013; 591.4