

УДК 618.33-022.1-02-092"312"(045)

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ФАКТОРАХ
РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ
ПЛОДА****СООБЩЕНИЕ II****ЗНАЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХА-
НИЗМОВ ЗАЩИТЫ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИ-
СТЕНТНОСТИ МАТЕРИ И ПЛОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИУТРОБ-
НОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА**

Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П.

Саратовский Государственный медицинский университет

В статье приведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы относительно состояния специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности у матери и плода в условиях нормы и патологии, а также их роли в механизмах развития внутриутробного инфицирования плода.

Важная роль в патогенезе внутриутробного инфицирования плода отводится токсическим и ферментативным факторам патогенности различных инфекционных возбудителей. В свою очередь, воздействие инфекционных патогенных факторов на макроорганизм еще не означает развитие инфекционного процесса. Лишь в случае формирования первичного или вторичного иммунодефицита по Т-, В-, А- системам лимфоцитов или комбинированной недостаточности специфических иммунных механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности, возникает активизация патогенной и условно-патогенной микрофлоры, создаются условия для диссеминации инфекции, прорыва гистогематических барьеров, а в ряде случаев и для развития септического состояния.

В связи с этим представлялось целесообразным остановиться на характеристике физиологического иммунодефицита матери, плода и новорожденного, а также тех нарушений иммунного статуса, которые формируются по мере развития внутриутробного инфицирования плода, или являются фоном, предопределяющим его развитие.

При анализе закономерностей формирования иммунного статуса плода, необходимо отметить, что лимфоциты обнаруживаются в периферической крови эмбриона лишь на 7-8 неделях развития. В крови плода зрелые В-лимфоциты выявляют на 12-15 неделях развития, содержание Ig G в крови плода до 17 недели беременности составляет в среднем 0,1 г/л, к 32 неделе повышается до 0,4 г/л, а у новорожденных составляет 1г/л. Высокий уровень Ig G у новорожденных достигается не столько за счет их активного син-

теза, сколько за счет трансплацентарного перехода (Сохин А.А., 1981, Ледванов М.Ю., Киричук В.Ф., 1996, Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

Имуноглобулины классов М, А, Е не поступают трансплацентарно от матери. Синтез Ig А плодом начинается на 13-14 неделях, однако уровень его вплоть до рождения ребенка остается низким, также как и уровень Ig М.

К 19 неделе гестации кровь плода содержит все компоненты системы комплемента. Содержание фракции С3 и С4 в крови плода к моменту родов достигает 50-75% уровня, определяемого у матери. Наряду с этим уровень компонентов мембрано-атакующего комплекса С8 и С9 едва достигает у новорожденных 10% аналогичных показателей у взрослых. Низкое содержание С3 в крови плода и новорожденного определяет недостаточную опсонизирующую активность плазмы и высокую чувствительность к патогенному воздействию возбудителей внутриутробной инфекции.

Среди систем гуморальной защиты плода определенное значение отводится околоплодным водам, в которых обнаружены лизоцим, бета-лизин, трансферрин, иммуноглобулины классов А, G (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

Как указывалось выше, у плода и новорожденного имеет место физиологическая недостаточность фагоцитоза, обусловленная низким хемотаксисом и адгезией фагоцитирующих клеток, недостаточным образованием лейкоцитами бактерицидных свободных радикалов- супероксиданиона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, синглетного кислорода.

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что физиологический иммунодефицит плода и новорожденного предопределяет их высокую чувствительность к цитопатогенному воздействию инфекции.

Антигенная стимуляция иммунной системы плода при внутриутробном инфицировании сопровождается, как правило, ее адекватной реакцией, определяемой характером возбудителя (Бандажевский Ю.И., 1989, Сидорова И.С. Матвиенко Н.А., 1999). Так, исследование крови плода (полученной с помощью кордоцентеза) на 21 неделе беременности, осложненной внутриматочной вирусной инфекцией и вiremией, показало развитие лимфоцитоза и увеличение уровня натуральных киллерных клеток. В то же время при бактериемии определяется нейтрофилез, но субпопуляции лимфоцитов остаются без изменений (Долгина Е.Н., Непокучицкая Н.В., Самсыгина Г.А., 1994).

Внутриутробное инфицирование плода возникает на фоне выраженной депрессии клеточного иммунитета, а возможно является и главным этиологическим фактором подавления активности Т-системы лимфоцитов, в частности Т-хелперов (Шунько Е.Е., 1995, Буслаева Г.Н., Непокучицкая Н.В., Самсыгина Г.А., 1997). Депрессия Т-хелперов может явиться следствием прямого избирательного воздействия вирусов, простейших, грибов и др. инфекции или служить тем исходным фоном, который предрасполагает к инфицированию плода.

В соответствии с данными литературы, у новорожденных, родившихся от матерей с очагами инфекции, снижена продукция интерферона лейкоцитами (Кузьменко Л.Э., Малиновская В.В., Овечко-Филипова Л.Н., Саляева М.В., 1993, Шунько Е.Е., 1995). Иммунодепрессия у новорожденных при внутриутробном инфицировании сохраняется в течение 6 месяцев и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии.

Состояние специфических иммунологических механизмов защиты беременных, предопределяющих возможность внутриутробного инфицирования плода, трудно оценить, поскольку иммунный статус человека чрезвычайно лабилен и в значительной мере определяется совокупностью взаимосвязанных факторов: биологическими особенностями возбудителя, состоянием иммунологической реактивности организма, гормонального баланса, дозой и путями проникновения инфекционного агента в организм матери (Васильева З.Ф., Шабалин В.Н., 1989, Patric S., Larcin M.J., 1995).

В связи с вышеизложенным трудно ожидать выявления каких-то стереотипных изменений со

стороны В- или Т-систем лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию при внутриутробном инфицировании.

Общеизвестно, что В-система лимфоцитов или СД19-лимфоциты, представлена В1 и В2 субпопуляциями. В1 субпопуляция еще в эмбриональном периоде покидает костный мозг, физиологическая регенерация В1-лимфоцитов поддерживается в брюшной и плевральной полостях. В1-лимфоциты обеспечивают синтез антител только класса Ig М без взаимодействия с Т-хелперами в ответ на воздействие антигенов полисахаридной природы. Не доказана возможность реакции В1-лимфоцитов на белковые антигены (Игнатъева Г.А., 1998). Значение субпопуляций В-1 лимфоцитов в развитии внутриутробного инфицирования плода практически не изучено. Имеются лишь обобщенные данные о роли В-лимфоцитов в патогенезе ВУИ без дифференцировки их на В-1 и В-2-субпопуляции.

Наиболее важными клеточными элементами в обеспечении специфических иммунологических механизмов защиты являются В2-лимфоциты, которые после созревания в костном мозге поступают в системный кровоток, а затем заселяют В-зависимые зоны селезенки и лимфатические узлы. В2-лимфоциты обеспечивают развитие иммунных или аллергических реакций за счет продукции соответствующих антител на фоне антигенной стимуляции и плазматизации лимфоидной ткани.

Как известно, основной субпопуляцией СД3 Т-лимфоцитов являются СД4 Т-лимфоциты-хелперы, обеспечивающие включение в иммунный ответ В-систему лимфоцитов и СД8-цитотоксические Т-лимфоциты (Peacock C. D., Lin M. Y., Ortaldo J. R., Welsh R. M., 2000). СД8 Т-лимфоциты являются эфферентным звеном развития реакций гиперчувствительности замедленного типа (клеточных реакций) в ответ на воздействие бактерий, вирусов, простейших, грибов и др. антигенов, аллергенов (Игнатъева Г.А., 1997, C. W. McMahon, A. J. Zajac, A. M. Jamieson, L. Corral, G. E. Hammer, R. Ahmed, and D. H. Raulet, 2002).

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже при нормальном течении беременности формируется иммунодефицит, обусловленный снижением общего количества Т- и В-субпопуляций лимфоцитов. Физиологический иммунодефицит беременных характеризуется развитием гормонального дисбаланса, связанного в значительной мере с изменением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной систем и интенсивностью продукции плацентой гормонов и цитокинов. Иммуносупрессирующим действием обладают гормо-

ны АКТГ, кортикостероид, хориальный гонадотропин, эстрогены, прогестерон, секреция которых при беременности резко возрастает (Акмаев И.Г., 1997).

Иммunosuppressирующим действием обладает ряд гормонов и цитокинов, продуцируемых плацентой и плодом, в частности, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-1(ИЛ-1), блокирующие процессы пролиферации активированных лимфоцитов и тем самым обеспечивающие защиту плода от иммунного цитолиза (Ширшев С.В., 1994).

Плацента и плод синтезируют также альфа-фетопротеин, уромодулин, белковый фактор трофобласта, эстрогены, АКТГ, кортизол, простагландин Е (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Последние вызывают развитие иммуносупрессии и тем самым, с одной стороны, подавляют иммунные реакции отторжения плода, а с другой - облегчают внутриутробное инфицирование плода при проникновении возбудителя через плацентарный барьер.

К сожалению, в отечественной литературе, посвященной иммунному статусу беременных с внутриутробным инфицированием плода, далеко не всегда указывается характер инфекции, что очень важно с точки зрения реактогенности В- или Т-системы лимфоцитов на инфекционные антигены-аллергены, а лишь констатируется факт количественных или качественных изменений различных субпопуляций лимфоцитов при внутриутробном инфицировании плода.

Так по данным ряда авторов, для беременных с очагами инфекции характерно подавление клеточного иммунитета и отсутствие выраженной реакции со стороны гуморального иммунитета, что является одним из звеньев в патогенезе внутриутробного инфицирования (Сидорова И.С., 1999, Chapel H., Haeneу, M., Misbah S., Snowden N. 1999), причем, по мнению многих авторов, это звено является ведущим. (Сухих Т.Г., 1997; Сидорова И.С., 1999; Рюмин Д.В., 1999)

Однако существует много противоречий во взглядах на характер клеточного и гуморального иммунитета при беременности. Так, например, М.В. Корулина (1993), Т.Г. Сухих (1997) указывают на снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов (СД3) за счет значительного уменьшения Т-хелперных СД 4 субпопуляций, в то время как по данным I. Castilla (1989), при беременности прежде всего изменяется соотношение регуляторных Т-лимфоцитов в сторону супрессирующих субпопуляций.

А.И. Аутеншлюс (1996) доказал, что у беременных с более выраженными воспалительными изменениями содержание Т-хелперов (СД 4) и Т-

супрессоров (СД 8) было минимальным. Однако О.В. Иванова (1985) указывает на неизменность показателей СД 16 и СД 19 у беременных с хроническими очагами инфекции. В исследованиях З.Ф. Васильевой (1989), наоборот, отмечается повышение содержания В-лимфоцитов у женщин с данной патологией. Д.В. Рюмин (1999) выявил снижение Т-хелперов и В-лимфоцитов на фоне увеличения Т-супрессоров у беременных из групп риска по внутриутробному инфицированию плода.

До недавнего времени казалось очевидным, что супрессирующие функции в иммунном ответе обеспечиваются одной субпопуляцией СД 8Т-лимфоцитов – супрессоров. В настоящее время изменились взгляды на механизмы супрессии иммунного ответа. Более четко определена роль СД 8 Т-лимфоцитов, включающих цитотоксические субпопуляции и клетки-продуценты лимфокинов. Иммуносупрессирующие эффекты возникают в процессе антагонистического взаимодействия различных субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов (Th1, Th2, Th3) и продуцируемых ими цитокинов, в частности, гамма-интерона, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, трансформирующего фактора роста-бета.

Важная роль в развитии иммуносупрессии отводится АКТГ, глюкокортикоидам, подавляющим продукцию провоспалительных цитокинов в клетках мононуклеарнофагоцитирующей системы, стимулирующих апоптоз тимоцитов и индуцирующих лизис лимфоцитов (Игнатъева Г.А., 1997).

В решении проблем патогенеза расстройств иммунного статуса у беременных с ВУИ плода важная роль должна быть отведена изучению интенсивности процесса и характера взаимодействия вышеуказанных цитокинов, Однако, это направление исследований требует дальнейшего развития.

Несмотря на разноречивые взгляды в отношении клеточного иммунитета у беременных с ВУИ, большинство авторов пришло к заключению, что при вирусной инфекции изменения в иммунной системе выражены в большей степени, чем при бактериальной (Сухих Т.Г., 1997).

Нет единого мнения и по поводу нарушений гуморального иммунитета. Иммуноглобулины играют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных ответов клеточного иммунитета по инактивации и элиминации бактериальных, вирусных и грибковых антигенов.

По мнению М.Г. Гаазян (1999) у женщин групп риска имеет место повышение IgM и IgA

одновременно с нарастанием уровней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Однако, Д.В. Рюмин и соавт. (1999) отмечают снижение уровня IgA у беременных с хроническими очагами инфекции.

Изменения в иммунном статусе беременных с инфекционной патологией выражаются и в дисглобулинемии. По мнению Г.Т. Сухих (1997), уменьшение концентрации IgG может быть обусловлено участием его в формировании циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Увеличение содержания ЦИК в периферической крови может указывать на активное связывание поступающих в кровотоки антигенов.

Как известно, иммунокомплексные реакции развиваются при недостаточности клиренса иммунных комплексов. Формированию иммунокомплексных реакций благоприятствуют хронические инфекции с персистенцией в организме чужеродных антигенов, приобретенные и наследственные дефекты C3 и других фракций комплемента, Fc-рецептора макрофагов, CR1-рецептора эритроцитов и самого Fc фрагмента антител, обеспечивающих в условиях нормы инактивацию и элиминацию токсических иммунных комплексов (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Повреждающее действие на ткани оказывают растворенные комплексы, образованные в небольшом избытке антигены, плохо фагоцитирующиеся и длительное время циркулирующие в кровотоке. Токсические иммунные комплексы фиксируются в тканях, отслаивают эндотелий и осаждаются на базальной мембране сосудов. При этом возникает обнажение субэндотелиальной выстилки и развитие эндотелиальной дисфункции, что сопровождается каскадом реакций, обеспечивающих активацию системы комплемента, калликриин-кининовой системы, внутреннего и внешнего механизмов формирования протромбиназной активности, системы фибринолиза.

Важная роль в развитии иммунокомплексной патологии отводится активации макрофагов, тромбоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов, тучных клеток и, соответственно, продуцируемым ими биологически активным соединениям, цитокинам. Освобождение медиаторов аллергии приводит к формированию воспалительного процесса с его классическими стадиями - альтерацией, экссудацией, пролиферацией, а также развитию васкулита, периартериита и др. форм патологии (Коен и соавт., 1983, Игнатьева Г.А., 1997, Медуницин Н.В., 1999).

По данным Т.А. Середины (1991) установлено, что самый высокий уровень ЦИК в периферической крови беременных определяется при сочетании акушерской патологии с гипотрофией

плода. Автор полагает, что ЦИК откладываются в плаценте, вызывая ее повреждение и обуславливая развитие фетоплацентарной недостаточности. Дисбаланс в иммунной системе приводит к глубоким изменениям в плаценте и усугубляют фетоплацентарную недостаточность. Однако, точка зрения об изменении уровня в крови циркулирующих иммунных комплексов в случае внутриутробного не разделяется всеми клиницистами.

Так, Г.Т. Сухих и соавт. (1997), I. Castilla (1989) вообще не выявили достоверных изменений иммуноглобулинов периферической крови.

Таким образом, не оставляет сомнения тот факт, что предшествующий иммунодефицит беременных физиологического характера, или индуцируемый ранее до ее возникновения на фоне действия патогенных факторов (стресс, гормональный дисбаланс, экстрагенитальная и генитальная патология), создает благоприятную основу для внутриутробного инфицирования плода. В тоже время антигенная стимуляция макрофагов лимфоидной ткани, эндотелия сосудов, тучных клеток при внутриутробном инфицировании сопровождается развитием системного ответа на повреждение, проявляющемся не только иммунными или аллергическими реакциями, но и развитием гормонального дисбаланса, функциональными и метаболическими сдвигами, свойственными синдрому системного метаболического ответа при воздействии инфекционного стрессорного раздражителя. Последние включаются в патогенез внутриутробного инфицирования плода, определяя динамическую смену причинно-следственных отношений в сложной патогенетической цепи взаимодействия главного этиологического фактора, макроорганизма и условий внешней среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы. Проблемы эндокринологии, 1997, №1, 4-9
2. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Анастасьева В.Г. и др. «Иммунная система у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями при патологии плодного яйца в ранние сроки беременности». Акушерство и гинекология., 1996, № 1, с. 42-44.
3. Бандажевский Ю.И. Роль бактериальных липополисахаридов в провоцировании иммунного конфликта в системе мать-плод// Архив патологии.-1989.-№5.-с.77-80
4. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. «Иммунологические основы акушерской патологии». М., 1989, 127с.

5. Гаазян М.Г, Пономарева Н.А, Саруханов В.М. и др. «Синдром системного воспалительного ответа во время беременности как прогноз септических осложнений в послеродовом периоде» // Материалы научного Форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» - М., 1999, с. 113.
6. Игнатъева Г.А. Иммунная система и патология//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. - №4. – с.26-27
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1,3. Основы общей патофизиологии.-СПб., 1999.- ЭЛБИ, 624с.
8. Корулина М.В. «Информативность регуляторных субпопуляций периферических Т-лимфоцитов и оценка способности к экспрессе Рс-гамма К на поверхности Т-лимфоцитов при беременности». Автореф. к.м.н. М., 1993. с.19.
9. Ледванов М.Ю., Киричук В.Ф. Введение в клиническую иммунологию.- М.- 1996
10. Малиновская В.В., Саляева М.В., Овечко-Филипова Л.Н., Кузьменко Л.Э. Оценка состояния интерферонового статуса у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с хр. Неспецифическими заболеваниями легких. Вопросы вирусологии 1993; 6: 279-281
11. Рюмин Д.В., Коваленко Е.В., Новицкая С.А. «Характеристика иммунной системы у больных с хроническим рецидивирующим урогенитальным хламидиозом» // Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии, 1999 - № 1 - с. 26-28.
12. Непокульчицкая Н.В., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А. Иммунологическая характеристика детей первых 3 месяцев жизни с внутриутробной и постнатальной инфекцией. Педиатрия 1994; 7: 23-26
13. Сидорова И.С., Матвиенко Н.А. «Взаимосвязь развития ФПН и нарушений иммунной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования» // Материалы научного форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии», М.,1999, 213-215.
14. Сохин А.А. Иммунологическая реактивность и вакцинация детей раннего возраста. Киев «Здоровье»,1981.-208с.
15. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Руководство для врачей. – М., 1996. – 384с.
16. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. «Иммунитет и генитальный герпес» Н.Новгород, НГМА, 1997,224 с.
17. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности// Успехи современной биологии. - Т.- 114. – вып. – 2. – с.223-239
18. Шунько Е.Е. Прогнозирование, клинико-иммунологические и микробиологические критерии диагностики, усовершенствование комплексного лечения и профилактики инфекций у новорожденных: Автореферат дисс. д-ра мед. наук. Киев 1995; 47
19. Castilla LA., Rueda R., Vargas M.L. et al. //I. Reprod Immunol. - 1989. -vol. 15.-p. 103.
20. Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S. & Snowden, N. (1999) Pregnancy. In: Essentials of clinical immunology (Anderson, L. & Wilson, A., eds), pp. 304– 313. 4th edition. Blackwell Science Ltd, Oxford, U.K.
21. McMahon C. W., Zajac A. J., Jamieson A. M., Corral L., Hammer G. E., Ahmed R., Raulet D. H. Viral and Bacterial Infections Induce Expression of Multiple NK Cell Receptors in Responding CD8+ T Cells J. Immunol., August 1, 2002; 169(3): 1444 - 1452.
22. Patric S., Larcin M.J. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence. - Chichester- New York- 1995.- 275

Modern representations about etiology, risk factors, pathogenesis intra-uterine intrauterine fetal infection

Message 2

Importance of insufficiency immunologic protective mechanisms and non-specific factors of resistance in mother and fetus in pathologic conditions of intra-uterine intrauterine fetal infection

Kolyachenko E.S., Mikhailov A.V., Chesnokova N.P.

The article contains the analysis of Russian and foreign literature data concerning the state of specific immunologic protective mechanisms and non-specific factors of resistance in mother and fetus in normal and pathologic conditions, as well as their role in mechanisms of intrauterine fetal infection development.