Иммунный статус у женщин с неразвивающейся беременностью

Д.м.н., проф. А.Г. ЯЩУК, асс. Е.М. ПОПОВА, Р.Р. ЮЛБАРИСОВА, к.м.н. А.В. МАМАЕВА

Immune status in women with non-developing pregnancy

A.G. YASHCHUK, E.M. POPOVA, R.R. YULBARISOVA, A.V. MAMAYEVA

Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. — проф. А.Г. Ящук) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

Представлены последние данные литературы о роли Т-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в обеспечении локальной иммуносупрессии в эндометрии матери. Рассмотрены варианты дисбаланса цитокинов и их патогенетическая роль в формировании неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, клеточный иммунитет, Т-лимфоциты, естественные киллеры, цитокины.

The paper gives the latest data available in the literature on the role of T-lymphocytes and their produced cytokines in providing local immunosuppression in the maternal endometrium. It considers the types of imbalance of cytokines and their pathogenetic implication in non-evolving pregnancy.

Key words: non-developing pregnancy, cellular immunity, T-lymphocytes, natural killers, cytokines.

В течение последних лет среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест продолжает занимать проблема невынашивания беременности. По данным В.Е. Радзинского и соавт. [9], в настоящее время невынашивание беременности наблюдается в 10—25% всех желанных беременностей; в I триместре оно может достигать 50% (по некоторым данным, — до 80%), во II — 20% и в III — до 30%. Прерывание беременности и последующее выскабливание стенок полости матки впоследствии являются причинами тяжелых воспалительных заболеваний гениталий, спаечного процесса, патологии матки и маточных труб, сложных гормональных нарушений и бесплодия [1].

Этиология невынашивания беременности включает различные факторы, большинство из которых хорошо изучены. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Таким образом, прерыванию беременности может предшествовать остановка эмбриогенеза на любом его этапе, клиническим проявлением которого является неразвивающаяся беременность (НБ), или несостоявшийся аборт (*missed abortion*) [6].

Согласно Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (1995), под НБ понимают гибель эмбриона или раннего плода с длительной задержкой его в полости матки (шифр О 02.1). Следует отметить, что, согласно последним данным мировой литературы, НБ включена в понятие синдрома потери плода, помимо принятого ранее термина «привычное невынашивание» [8]. В структуре репродуктивных потерь доля НБ составляет 10—20%, а среди самопроизвольных выкидышей на ранних стадиях — 45—88,6% [8].

Зная причины и патогенез эмбриональных потерь, можно целенаправленно проводить патогенетическое лечение и реабилитацию пациенток, перенесших НБ. По мнению ряда авторов, если несколько десятилетий назад наиболее значимыми в генезе невынашивания были гормональные причины и истмико-цервикальная недостаточность, то в настоящее время доминируют инфекционные и иммунные факторы, которые являются менее изученными [4].

Сочетанная урогенитальная инфекция, часто протекающая в субклинической форме, — одна из важных причин как спорадической, так и привычной потери беременности. Этиологически значимыми у пациенток с невынашиванием беременности по типу несостоявшегося аборта представляются персистирующие вирусы (вирус простого герпеса II типа — ВПГ, цитомегаловирус — ЦМВ, вирусы Коксаки А и В и др.) и их ассоциации [10]. Смешанная вирусно-бактериальная микрофлора обнаружена у 52,5% пациенток с НБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При анэмбрионии обнаружено сочетание вирусной инфекции с мико- и уреаплазмами (42,8%), гонококками (33,3%), хламидиями (23,8%), причем отмечается преобладание инфекции ВПГ (28%) над ЦМВ (10,5%) [4]. В.Е. Радзинский и соавт. (2009) считают, что персистирующая инфекция в эндометрии вызывает морфофункциональные нарушения в репродуктивной системе с развитием хронического эндометрита, приводящие к нарушению развития эмбриона.

В последнее время наиболее продуктивным подходом в изучении причин патологического течения беременности является изучение механизмов иммунной толерантности матери к антигенам плода. Установлено, что для нормального течения имплантации, роста и развития эм-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: rectorat@anrb.ru

бриона необходимо создание в эндометрии матери состояния локальной иммуносупрессии [12]. В ее реализации имеют значение не только гормональные влияния, но и миграция лимфоидных клеток из костного мозга с последующим становлением иммуносупрессорных свойств децидуальной ткани (В.И. Говалло, 1987). Важным фактором, обеспечивающим резистентность развивающемуся зародышу на этапе его имплантации, является оптимальное соотношение субпопуляций Т-хелперов — Th1- и Th2-цитокинов в фетоплацентарной области. Преобладание синтеза Th2-лимфоцитами цитокинов — интерлейкина-4 (IL-4) и IL-2 — способствует полноценной имплантации за счет ограничения цитолитической и апоптогенной активности децидуальных клеток [18]. Эффективным механизмом предотвращения локальной активации иммунокомпетентных клеток является действие фермента, катаболизирующего триптофан, — индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Нарушение IDO-зависимого катаболизма триптофана может способствовать привычной потери беременности [27]. Регуляцию толерантности материнского организма к плоду осуществляют молекулы гемооксигеназы 1 (HO-1) и L-галектина-1, экскретируемые на клетках децидуальной и плацентарной тканей [24, 25]. Описанные способы супрессорного влияния на иммунные процессы можно рассматривать как совокупность инструментов в рамках единой системы формирования локальной иммуносупрессии у женщины на различных этапах беременности [2].

В последние годы важнейшая роль в регуляции иммунных функций отводится естественным регуляторным Т-лимфоцитам (Treg), которые имеют тимическое происхождение, циркулируют в крови и контролируют развитие аутоиммунных реакций и силу иммунного ответа [16]. Фенотипической особенностью этих клеток, которые относятся к Т-лимфоцитам CD4+, является высокая экспрессия рецептора к IL-2 ($CD4+CD25^{Bright}$). Treg-клетки у беременных женщин составляют почти 8% в периферической крови и 20% в децидуальной ткани от всех Т-лимфоцитов CD4+ [26]. Обнаружено, что в I триместре физиологической беременности содержание Treg-клеток в периферической крови нарастает, достигает максимума во II триместре и снижается до исходного после родоразрешения. Кроме того, они скапливаются в децидуальной оболочке, где, возможно, обеспечивают подавление формирования агрессивных Т-лимфоцитов. При НБ содержание Treg-клеток в периферической крови не изменяется и отсутствует их накопление в децидуальной оболочке [28].

При физиологической беременности лейкоциты эндометрия представлены в основном Т-лимфоцитами, большими гранулярными лимфоцитами (БГЛ) и макрофагами, и так как в децидуальной ткани отсутствуют В-лимфоциты и плазматические клетки, то макрофагам принадлежит ведущая роль в защите эмбриона от инфекционных агентов [5].

Известно, что большая часть лимфоцитов децидуальной оболочки в I триместре беременности представлены NK-лимфоцитами (БГЛ), имеющими фенотип CD16+ CD56+/CD3–, которые обеспечивают иммунотрофизм — усиление роста трофобластической ткани [12]. В результате воздействия антигенов трофобласта на ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Th1 и Th2. Класс Th1 синтезирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, γ-интерферон (IFNγ), факторы некроза опухоли α и β (TNFα, β), класс Th2 — регуляторные или противовоспалительные цитокины: IL-3, IL-4, IL-10, IL-13 [9, 10]. Это является результатом модифицирования иммунного ответа матери по отношению к плаценте, суть которого заключается в супрессии цитотоксического хелперного ответа первого типа и активации хелперного ответа второго типа. При преобладании в эндометрии Th2-лимфоцитов происходит выработка антител, блокирующих распознавание антителами матери антигенов трофобласта, что способствует нормальному процессу имплантации. Сдвиг баланса в сторону преобладания класса Th1 приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, избыточному воспалительному процессу, что является причиной неполноценной имплантации с недостаточной глубиной ее инвазии [3]. Отмечено, что провоспалительные цитокины, в первую очередь TNFα, способны «направить» NK-лимфоциты в сторону апоптогенного воздействия на клетки трофобласта [14]. Персистенция условно-патогенных микроорганизмов и вирусов в эндометрии характеризуется привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров Th, синтезирующих провоспалительные цитокины TNFα, IL-1β, IL-6. Изменения состояния эндометрия препятствуют созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимый для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного тела. Повышение содержания провоспалительных цитокинов сопровождается активацией протромбиназы с образованием гематом, тромбозов в области плаценты, что и приводит к прерыванию беременности [4].

Ключевым медиатором иммунного ответа, действующим и на лимфоидные, и на миелоидные компоненты иммунной системы, является IL-2, который контролирует пролиферацию и функции Т-лимфоцитов и NK-клеток [29]. В I триместре беременности уровни рецептора IL-2 (IL-2Rα) в сыворотке крови у здоровых женщин не повышаются, а по другим данным — достоверно снижаются, тогда как при привычном невынашивании наблюдается их увеличение. Обнаружено, что при несостоявшемся аборте по типу анэмбрионии концентрация IL-2Rα (CD25) уменьшается еще больше, независимо от кариотипа [15]. R. Paradisi и соавт. [22] обнаружили у пациенток с НБ значимое возрастание в сыворотке крови уровня растворимого рецептора к IL-2 провоспалительного цитокина IL-12, в отсутствие изменений концентрации хемокина IL-8.

В децидуальной оболочке у женщин с НБ наблюдается дисбаланс в содержании цитокинов Т-хелперных клонов: резко возрастает содержание IFNγ, но снижается содержание IL-10 [23].

По данным Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [4], у женщин с самопроизвольным абортом и/или НБ в анамнезе происходит увеличение продукции IFNγ, в то время как существенно снижается выработка IL-4. Изменение соотношения IFNγ/IL-4 свидетельствует о дисбалансе в продукции цитокинов на уровне фетоплацентарной системы и служит чувствительным тестом для определения нарушения процессов имплантации.

Есть сведения, что провоспалительные цитокины (IFNγ) ответственны за совокупные гормональные изменения: избыточную активацию гипоталамо-гипофизарной системы [20]. В то же время цитокины, продуцируемые Th2 (IL-10, IL-4), обеспечивают нормальное течение бе-

ременности. Так, показано, что в культуре клеток IL-10 угнетает сократимость децидуальных стромальных клеток, которые как и миофибробласты, экспрессируют SM-актин [17]. Обнаружено, что прогестерон усиливает продукцию IL-10 и IL-4, которые в свою очередь являются индукторами фермента анандамидгидролазы (FAAH), участвующей в биотрансформации эндогенных каннабиноидов. Провоспалительные цитокины (IL-12 и IFNγ) ингибируют FAAH, а низкая активность FAAH, высокий уровень эндогенных каннабиноидов (*N*-арахидоноилэтаноламин и 2-арахидоноилглицерол) связаны с нарушением гестационного процесса [21].

При низком содержании прогестерона или его рецепторов снижается содержание прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF). В этих условиях иммунный ответ организма матери на трофобласт реализуют лимфокинактивированные киллеры (LAK), несущие маркеры $CD56^+CD16^+$. Это проявляется синтезом Th1 с продукцией в основном провоспалительных цитокинов, оказывающих абортивное действие путем влияния на процессы апоптоза трофобласта и подавления его развития [11]. Репродуктивные гормоны, в частности эстрадиол-17β и прогестерон, вместе с тем непосредственно не влияют на пролиферацию, цитолитическую активность и цитокиновую секрецию эндометриальных NK-клеток $CD56^+CD16^-$ [19].

Приблизительно у 25% женщин с необъяснимым привычным невынашиванием беременности обнаружены увеличение иммунного и воспалительного ответов на трофобласт и преимущественная секреция Th1 эмбриотоксических цитокинов. Так, IL-2 может повреждать трофобласт. IFNα активирует макрофаги к продукции TNFα и IL-12. Активированные макрофаги могут продуцировать оксид азота, токсичный для трофобласта [4].

Приведенные данные могут указывать на генерализованную активацию иммунной системы организма и косвенно свидетельствовать о длительно текущих воспалительных и/или аутоиммунных процессах при НБ [10], поскольку в норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, не поступают в кровоток и не вызывают системных эффектов.

При исследовании клеточного звена иммунитета в периферической крови у пациенток с НБ обнаружено снижение содержания CD3+ и иммунорегуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+, повышение содержания естественных киллеров [4, 10].

По данным многих авторов, исследования гуморального иммунитета у пациенток с НБ не выявили каких-либо отличий от нормативных параметров.

Некоторые авторы рассматривают неразвивающуюся беременность с позиций дисфункции эндотелия. При нормальной беременности в I триместре в сыворотке крови возрастает содержание растворимых тромбоцитарных (sPECAM-1) и лейкоцитарных (sLECAM-1) селектинов, что, возможно, обеспечивает снижение процессов адгезии в сосудистом русле, гипокоагуляцию, в то время как содержание растворимого эндотелиального (sELAM-1) селектина не изменяется. При НБ концентрация sE-LAM-1 резко возрастает [13], что свидетельствует о нарушениях эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий.

Таким образом, НБ сопровождается отчетливыми изменениями состояния иммунной системы, которые либо могут быть обусловлены следствием нарушения нейроэндокринно-иммунных взаимодействий и продукции регуляторных белков фетоплацентарного комплекса, так и, возможно, являются одним из причинных факторов развития патологии. Кроме того, представленные данные свидетельствуют в пользу значимости системы цитокинов в процессе формирования нормальной беременности, однако сложная цепь реакций, ведущих к прерыванию беременности, до конца неясна и нуждается в дальнейшем пристальном изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Газазян М.Г., Гуман Л.П., Зуев В.В.* Возможности улучшения репродуктивного здоровья супружеских пар, перенесших неразвивающуюся беременность. Российский форум «Мать и дитя», 5-й: Материалы. М 2003;46—47.
2. *Верясов В.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Роль Т-регуляторных клеток при беременности. Акуш и гин 2010;1:6—11.
3. *Гузов И.И.* Иммунобиология и иммунопатология беременности. Новости прикладной иммунол и аллергол 2003;7:3—6.
4. *Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И.* Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа 2010;144.
5. *Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. и др.* Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции. Акуш и гин 2001;3:22—24.
6. *Озерова Р.И., Доброхотова Ю.Э.* Неразвивающаяся беременность. «Актуальные вопросы невынашивания беременности». Сборник клинических лекций. М 2007;50.
7. *Подзолкова Н.М., Мукова Б.Б.* Основные причины неразвивающейся беременности ранних сроков. Международная конференция «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы», 1-я: Материалы. М 2002;274—280.
8. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Под ред. А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. М: Триада-Х 2008;152.
9. *Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю.* Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа 2009;200.
10. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002;304.
11. *Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Иммунные аспекты привычной потери беременности. Российский форум «Мать и дитя», 5-й: Материалы. М 2003;202—203.
12. *Шмагель К.В., Черешнев В.А.* Иммунитет беременной женщины. М: Медицинская книга 2003;226.
13. *Acar A., Altinbas A., Ozturk M. et al.* Selectins in normal pregnancy, pre-eclampsia and missed abortus. Haematologia (Budap) 2001;31:33—38.
14. *Carp H.* Cytokines in recurrent miscarriage. Lupus 2004;13:630—634.
15. *Chao K.H., Wu M.Y., Yang J.H. et al.* Expression of the interleukin-2 receptor alpha (CD25) is selectively decreased on decidual CD4+ and CD8+ T lymphocytes in normal pregnancies. Mol Hum Reprod 2002;8:7:667—673.

16. *Jiang H., Chess L.* An integrated view of suppressor T cells subsets in immunoregulation. J Clin Invest 2004;114:1198—1208.

17. *Kimatrai M., Blanco O., Mundez R.F. et al.* Contractile activity of human decidual stromal cells. II. Effect of interleukin-10. J Clin Endocr Metabol 2005;90:6126—6130.

18. *King A., Hiby S.E., Verma S. et al.* Uterine NK cells and trophoblast HLA class I molecules. Am J Reprod Immunol 1997;37:459—462.

19. *Kitaya K., Yasuda J., Nakayama T. et al.* Effect of female sex steroids on human endometrial CD16neg CD56bright natural killer cells. Fertil Steril 2003;79:1:730—734.

20. *Klimek M., Wicherek L., Popiela T. et al.* Changes of maternal ACTH and oxytocinase plasma concentrations during the first trimester of spontaneous abortion. Neurol Endocrinol Lett 2005;26:342—346.

21. *Maccarrone M., Valensise H., Bari M.A. et al.* Progesterone upregulates anandamide hydrolase in human lymphocytes: role of cytokines and implications for fertility. J Immunol 2001;166:7183—7189.

22. *Paradisi R., Porcu E., Venturoli S. et al.* Maternal serum levels of pro-inflammatory cytokines in missed and threatened abortion. Am J Reprod Immunol 2003;50:302—308.

23. *Plevyak M., Hanna N., Mayer S. et al.* Deficiency of decidual IL-10 in first trimester missed abortion: a lack of correlation with the decidual immune cell profile. Am J Reprod Immunol 2002;47:242—250.

24. *Rabinovich G.A., Baum L.G., Tinari N. et al.* Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? Trends Immunol 2002;23:313—320.

25. *Ryter S.W., Otterbein L.E., Morse D., Choi A.M.* Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. Mol Cell Biochem 2002;234—235:249—263.

26. *Saito S., Sasaki Y., Sakai M.* CD4(+)CD25 high regulatory T cells in human pregnancy. J Reprod Immunol 2005;65:111—120.

27. *Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al.* Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance. Semin Immunopathol 2007;29:115—122.

28. *Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki1 S. et al.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. Mol Hum Reprod 2004;10:347—353.

29. *Verma S., Hiby S.E., Loke Y.W., King A.* Human decidual natural killer cells express the receptor for and respond to the cytokine interleukin 15. Biol Reprod 2000;62:4:959—968.