

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**Л. В. Саркисова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: преждевременные роды, врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы, апоптоз.**Таянч сўзлар:** эрта туғилиш, туғма иммунитет, Toll-га ўхшаш рецепторлар, апоптоз.**Key words:** premature birth, congenital immunity, Toll-like receptors, apoptosis.**МУДДАТДАН ОЛДИНГИ ТЎҒРУҚЛАРНИНГ ИММУНОЛОГИК ЖИХАТЛАРИ****Л. В. Саркисова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREMATURE BIRTHS**L. V. Sarkisova**

Bukhara State Medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Преждевременные роды встречаются примерно в 20% беременностей [1]. Во многих развитых странах ставки растут. Проблема охраны здоровья матери и ребенка имеет первостепенное значение для формирования здорового поколения с самого раннего периода жизни [2].

Одной из наиболее важных проблем в современной медицине, оказывающей отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщины, являются преждевременные роды, так как именно эта акушерская патология определяет уровень перинатальной смертности и заболеваемости [3,4].

По данным ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие в срок от 22 до 37 полных недель (154–259 дней беременности, считая с первого дня последней менструации), с массой плода от 500 г. и более.

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не имеет тенденции к снижению, а в некоторых странах даже растет.

В 25-38% случаев преждевременные роды сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек [6; 7].

На протяжении последних десятилетий лидирующими факторами, приводящими к осложненному угрозу прерывания течению беременности являются: персистирующие бактериальные и вирусные инфекции, хронические воспалительные экстрагенитальные заболевания [12; 13].

Представленная проблема заслуживает всестороннего изучения и совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение количества преждевременных родов.

По данным последних исследований, значимую роль в патогенезе преждевременных родов инфекционного генеза играет врожденный иммунитет, который представляет собой первую линию защиты организма от различных патогенов.

Считается, что на рождение до 37 недель беременности приходится до 70% неонатальных смертей, а чрезвычайно высокие затраты на неонатальную интенсивную терапию, необходимые для поддержки выживших, делают преждевременные роды как социальным, так и экономическим бременем. В настоящее время широко признано, что этиология преждевременных родов многофакторна, и поэтому основная причина преждевременных родов часто неизвестна. Существует тесная связь между преждевременными родами и инфекцией и воспалением, и исследования в этой области резко увеличились за последние несколько десятилетий. Однако мы до сих пор не добились значительного прогресса в предотвращении преждевременных родов. Появляются доказательства пагубного прямого воздействия

материнской инфекции воспаления на исход новорожденных, но мы не до конца понимаем, принесут ли противовоспалительные терапевтические средства пользу или вред новорожденному, рожденному в условиях преждевременных родов, вызванных инфекцией воспалением.

Беременность - это уникальное иммунологическое состояние, при котором необходим баланс иммунной толерантности и подавления для защиты плода без ущерба для матери. Давно установлено, что смещение от профиля цитокинов Т-хелперов 1 к профилю Т-хелперов 2 способствует успешному поддержанию беременности. Большинство публикаций, в которых сообщается об аномальном балансе Th1: Th2, сосредоточены на ранней потере беременности и преэклампсии. За последние несколько десятилетий возросло понимание роли инфекции и воспаления в преждевременных родах, и поиск новых биомаркеров для прогнозирования преждевременных родов продолжается. В этой статье мы исследуем доказательства отклоняющегося профиля Th1: Th2, связанного с преждевременными родами.

Иммунология беременности.

Иммунология беременности сложна в том смысле, что мать должна терпеть «чужеродный» плод, и, следовательно, требуется определенная степень иммуносупрессии, в то время как, с другой стороны, необходимо поддерживать иммунную функцию для борьбы с инфекцией. Одним из механизмов, который участвует в успешном поддержании беременности, является предлагаемый переход с профиля цитокинов Т-хелперов 1 (Th1) на профиль Т-хелперов 2 (Th2). В этой статье исследуются доказательства дисбаланса в профиле Th1: Th2 у женщин с риском преждевременных родов и у которых уже установлены преждевременные роды.

Плод можно охарактеризовать как полуаллогенный трансплантат, являющийся продуктом двух гистонесовместимых особей. Это ставит перед матерью задачу как терпеть, так и приспособлять плод, который будет экспрессировать отцовские антигены и поддерживать способность отторгнуть в случае обширной инфекции [5]. Эта проблема частично решается иммунной системой. Иммунная система имеет две основные системы защиты: врожденную и адаптивную. Врожденный иммунный ответ - это неспецифическая реакция на чужеродные антигены, тогда как адаптивный ответ формирует очень специфическую реакцию на антигены [8]. Хотя в этих системах задействованы разные иммунные компоненты, между ними существует много совпадений и перекрестных помех. Фигура 1 кратко описаны основные элементы этих систем во время беременности.

Резюме адаптивной и врожденной иммунной системы во время беременности. Медиаторы адаптивной и врожденной иммунной системы работают параллельно, чтобы облегчить баланс между иммунной толерантностью плода, сохраняя при этом способность реагировать на вторжение патогенов. PWBC: лейкоциты периферической крови.

Иммунные клетки, составляющие адаптивный иммунный ответ, включают В- и Т-лимфоциты. Активация антигенпрезентирующими клетками и цитокинами приводит к высвобождению цитокинов Т-клетками при клеточно-опосредованном ответе или высвобождению антител В-клетками при гуморальном ответе. Хотя Медавар первоначально предположил, что беременность представляет собой время подавления иммунитета [9], недавно появилась более сложная картина, когда во время беременности происходит изменение соотношения и функции материнских лейкоцитов, а не полное подавление. Например, общее количество лейкоцитов в периферической крови увеличивается с ранних стадий беременности без изменения количества CD4 и CD8. В CD4-положительной популяции при беременности наблюдается увеличение Т-регуляторных клеток [10]. Функция Т-клеток адаптируется во время беременности, чтобы способствовать профилю цитокинов Т-хелперов 2, который более выражен на границе раздела матери и плода [11]. Неиммунные клетки, например трофобласты плаценты, также способствуют преобладанию цитокинов Th2 во время беременности.

Врожденная иммунная система обеспечивает менее специфический ответ, тем не менее, критически важна для предотвращения микробной инвазии. Клеточные компоненты включают нейтрофилы, моноциты и макрофаги, которые защищают от патогенов путем фагоцитоза. Toll-подобные рецепторы (TLR) TLR2 и TLR4 представляют собой рецепторы распознавания образов, стимулируемые грамположительными и грамотрицательными бактериями соответственно. TLR экспрессируются на неиммунных клетках плаценты и мембран плода, которые опосредуют часть врожденной иммунной системы на границе раздела матери и плода. Мутации TLR2 и 4 связаны с повышенным риском преждевременных родов. Во время беременности существует жесткое регулирование и значительный перекрестный обмен между адаптивной и врожденной адаптивной иммунной системой, которая отвечает за предотвращение или активацию отторжения концептуса.

В последние годы активно изучается роль факторов врожденного иммунитета в развитии преждевременных родов. Доказано, что началу родовой деятельности предшествует запуск цитокинового каскада, результатом которого является продукция простагландинов и ферментов, способствующих сокращениям матки и раскрытию шейки матки.

На сегодняшний день очевидно, что в исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом, однако причины нарушения клеточных и цитокиноопосредованных механизмов, обеспечивающих физиологическое течение беременности и приводящих к акушерской патологии, остаются недостаточно изученными.

Согласно современным представлениям, иммунная система человека состоит из двух взаимосвязанных элементов – врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. К системе врожденного иммунитета относят кожу и слизистые, гуморальные факторы (комплемент, лизоцим, некоторые цитокины, белки острой фазы, растворимые рецепторы для патогенов и другие) и многочисленные клеточные элементы – макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), тучные клетки (ТК), моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, естественные киллеры (ЕК), В-1 клетки; Т-лимфоциты.

Одной из функций врожденного иммунитета является распознавание и элиминация вторгшегося патогена в первые часы после заражения, когда отсутствуют механизмы адаптивного иммунитета и выработка сигналов, обуславливающих формирование специфического иммунного ответа.

Активация врожденного иммунитета сопровождается развитием следующих событий: опсонизация микроорганизмов, активация системы комплемента и системы коагуляции, фагоцитоз, секреция провоспалительных цитокинов, усиление апоптоза, хемотаксис в очаг поражения из крови нейтрофилов, а затем моноцитов, развитие локальных сосудистых реакций в очаге поражения.

Таким образом, система врожденного иммунитета представляет собой первую филогенетически более древнюю линию иммунологической защиты от различных патогенов, включая вирусы, бактерии, грибы и реализует защитную функцию путем дифференцировки собственных неинфекционных и чужеродных инфекционных молекул. Первичный воспалительный ответ на патогены опосредован специфическими рецепторами, получившими название Toll-подобных (like) рецепторов (TLR).

Клетки врожденного иммунитета распознают высоко консервативные молекулярные образования микроорганизмов, например, компоненты бактериальных стенок (липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий), вирусная двухцепочечная РНК и др. Рецепторы, распознающие эти структуры, названы рецепторами, узнающими форму (pattern recognition receptors (PRR)). В настоящее время у человека открыто 13 Toll-подобных рецепторов. Отдельные TLR отвечают на ограниченное количество лигандов, тогда как все семейство TLR может отвечать на широкий спектр протеинов бактерий, вирусов, грибов [18].

TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-11 экспрессируются на поверхности клеток

и распознают в основном бактериальные компоненты. Семейство TLR, включающее TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9, специфично к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения. TLR-3 узнает двухцепочечную РНК, TLR-7 и TLR-8 активируются одноцепочечными РНК.

Toll-подобные рецепторы широко экспрессируются клетками иммунной системы, особенно клетками системы врожденного иммунитета. Возможна экспрессия Toll-подобных рецепторов и неиммунными клетками, в частности, клетками, участвующими в воспалительном ответе. В большинстве тканей экспрессируется хотя бы один TLR.

Зона контакта мать–плод при беременности строго контролируется иммунной системой. Иммунная система в этой области, с одной стороны, способствует имплантации и развитию плаценты и поддерживает толерантность к полуаллогенному плоду и, с другой стороны, обеспечивает определенный уровень защиты организма от возможных патогенов. Существенное влияние на течение беременности могут оказывать как недостаточная элиминация инфекционного агента, так и чрезмерно сильный иммунный ответ.

Значительную роль в защите организма от патогенов имеет экспрессия Toll-подобных рецепторов слизистыми организма. Доказана экспрессия Toll-подобных рецепторов в эпителии эндометрия и эпителиальных клетках нижних отделов репродуктивной системы.

Toll-подобные рецепторы присутствуют в плаценте или клетках трофобласта, а также на фагоцитах и дендритных клетках. Плацента при нормальной доношенной беременности экспрессирует TLR 1-10 на уровне РНК; TLR2 и TLR4 – на уровне протеинов. В первом триместре выявлена экспрессия TLR2 и TLR4 клетками трофобласта. Клетки трофобласта могут взаимодействовать с микроорганизмами в зоне имплантации и способны инициировать иммунный ответ.

В настоящее время известно, что после связывания TLR2 или TLR4 зимозаном или липополисахаридами (ЛПС) клетки трофобласта продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Воздействие ЛПС на клетки трофобласта также индуцирует выработку оксида азота, обладающего мощными противомикробными свойствами. Таким образом, под влиянием лигандов Toll-подобные рецепторы увеличивают локальный синтез хемокинов, цитокинов и простагландинов, что запускает механизм реализации воспалительного ответа.

Так, после стимуляции липополисахаридами значительно возрастает синтез ИЛ-1 β , который, в свою очередь, запускает серию реакций, включающих увеличение синтеза других цитокинов, в частности, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8; пролиферацию, активацию и миграцию лейкоцитов; изменения протеинов внеклеточного матрикса; митогенный и цитотоксический эффекты, лихорадку и ответ острой фазы. Действие ИЛ-1 заключается также в увеличении синтеза простагландинов во многих тканях, в том числе в миометрии, децидуальной ткани и амнионе.

Определено, что индикатором воспаления последа вне зависимости от срока гестации является пороговая концентрация в периферической венозной крови СРБ 18мг/л, а при недонашивании беременности индикатор гнойного плацентита – концентрации ФНО- α в крови выше 2,99 пг/мл с высоким риском врожденной инфекции новорожденного. Установлено, что маркером субинволюции матки в послеродовом периоде у пациенток после преждевременных родов является концентрация ИЛ-10 в периферической венозной крови $\leq 7,55$ пг/мл, а после родов в физиологический срок – концентрация ФНО- α в крови $> 3,32$ пг/мл.

Обнаружено, что факторами риска преждевременных родов, начавшихся с преждевременного разрыва плодных оболочек, осложнившихся хориоамнионитом с врожденной инфекцией новорожденного, являются: колонизация слизистой оболочки половых путей условно-патогенными микроорганизмами, вагинит, инфекция мочевыводящих путей, острая респираторная инфекция, угроза прерывания беременности.

Выделены факторы риска реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плод-

ных оболочек, способствующие своевременно прогнозировать ВУИ и определять дальнейшую тактику ведения пациенток с данным осложнением беременности. К наиболее значимым факторам риска ВУИ относятся: урогенитальный трихомоноз, хламидийная или герпетическая инфекция, хроническая инфекция челюстно-лицевой области, возраст беременной 35 и более лет, привычное невынашивание беременности, срок гестации до 196 дней, масса плода до 2000г, длительность безводного промежутка 24 часа и более, колонизация влагалища *E. coli* и больше КОЕ/мл, повышенный уровень индикаторов воспаления в крови (ФНО- α выше 4,66 пг/мл, ИЛ-10 выше 8,09 пг/мл)

Цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , наоборот, запускают процесс прерывания беременности, что сопровождается повышением их активности в крови при угрожающем выкидыше, в околоплодных водах при преждевременных и срочных родах. ИЛ-4 совместно с ИЛ-10 и прогестероном участвует в подготовке эндометрия к имплантации, обеспечивая локальную иммуносупрессию. В свою очередь, ИЛ-10 стимулирует продукцию прогестерона и созревание желтого тела беременности.

ФНО- α способствует высвобождению арахидоновой кислоты и, как следствие, продукции миометрием простагландинов, а также повышает выработку матриксной металлопротеиназы, что приводит к подготовке шейки матки к родам. Согласно данным некоторых авторов содержание ФНО- α в цервикагинальном секрете накануне срочных родов увеличивается.

Увеличение синтеза цитокинов в шейке матки является причиной лейкоцитарной инфильтрации и открытия шейки матки. Открытию шейки матки также способствует активация протеаз. Повышение активности протеаз может привести к изменению структуры плодных оболочек и их преждевременному разрыву. Бактерии и цитокины, попадающие в кровотоки плода, служат причиной преждевременной активации кортикотропин-рилизинг гормона и плацентарно-надпочечникового эндокринного каскада, что приводит к повышению тонуса матки. Сохранение лейкоцитарной инфильтрации и продукция провоспалительных цитокинов способствуют увеличению синтеза простагландинов в децидуальной ткани и миометрии и преждевременному началу родовой деятельности.

Чрезмерная экспрессия TLR4 в моноцитах приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов и стимулирующих молекул. Было показано, что связывание TLR4 с соответствующими лигандами приводит к продукции цитокинов, а связывание TLR2 напрямую индуцирует апоптоз клеток трофобласта в первом триместре. Таким образом, патоген через TLR2 непосредственно способствует гибели клеток трофобласта, а этот процесс наблюдается при многих осложнениях беременности.

Плацента является высокоспециализированным барьером, защищающим развивающийся плод от инфекции. Данные об отсутствии экспрессии Toll-подобных рецепторов наружным слоем трофобласта аналогичны результатам исследования эпителиальных клеток слизистой кишечника: экспрессия TLR-5 и TLR-4 происходит только на базолатеральной стороне клеток эпителия. Эти клетки отвечают только на бактерии, которые в процессе инвазии от апикальной стороны достигли базолатеральной стороны. Поскольку патоген определяется как микроорганизм, преодолевающий определенные барьеры, эти наблюдения помогают объяснить, как иммунный ответ усиливается при контакте с патогенными бактериями, а не с сосуществующей в организме бактериальной флорой. Подобным образом только те микроорганизмы представляют угрозу для плода, которые преодолели TLR-отрицательный слой клеток синцитиотрофобласта и достигли децидуальной оболочки или ворсин плаценты. Следовательно, плацента во время беременности отличает патогенную флору от комменсалов, а иммунный ответ на инфекцию развивается при инвазии патогена до TLR-позитивных клеток трофобласта. Тип патогена и, следовательно, тип активированных рецепторов могут оказывать существенное влияние на иммунный ответ.

Toll-подобные рецепторы являются важными потенциальными регуляторами ответа на инфекционные возбудители. Следует отметить, что агрессивный воспалительный ответ

организма-хозяина при некоторых инфекциях представляет большую проблему, чем инфекции, его вызвавшие. Так, у пациенток с молниеносной грамотрицательной бактериальной инфекцией развивается тяжелое клиническое состояние – сепсис, приводящий к септическому шоку с полиорганной недостаточностью и высокой смертностью. ЛПС грамотрицательных бактерий является эндотоксином и в то же время активным иммуномодулятором, при его связывании TLR4 происходит быстрый выброс провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α , что и объясняет большинство симптомов эндотоксического шока. Изменения в генах TLR определяют особенности индивидуального воспалительного ответа на инфекцию. Полиморфизм гена TLR4 человека приводит к увеличению риска грамотрицательных инфекций. Таким образом, иммунная защита организма против различных патогенов осуществляется в результате координированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета. Дальнейшее изучение биологических функций TLR позволит объяснить природу основных механизмов естественной защиты организма от микробной инфекции.

Использованная литература:

1. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет.// М.: Геотар- Медиа, 2017. – С. 44–99.
2. Мухтарова А.В., Кипяткова Н.Г., Лукаев А.А., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А., Лебедев М.Г. Токолиз при преждевременных родах.// Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2016. – № 6. – С. 220–229.
3. Подтетнев К.С., Оразмурадов А.А., Шишкин Е.А., Пастанак А.Ю., Лукаев А.А. Антибактериальная терапия при недонашивании и дородовом излитии околоплодных вод.// Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2016. – № 5. – С. 290–295.
4. Саркисова Л.В. Профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов.//Журнал: Вестник врача 2020, №2(94). С.88-91
5. Саркисова Л.В., Аслонова М.Ж.. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах.// Журнал: Спортивная медицина 2020/1 С.78-81
6. С. Сайто, А. Накашима, Т. Шима и М. Ито, «Th1 / Th2 / Th17 и парадигма регуляторных Т-клеток во время беременности».// Американский журнал репродуктивной иммунологии , вып. 63, нет. 6. С. 601–610, 2010.
7. К. Кога и Г. Мор, «Толл-подобные рецепторы на границе раздела матери и плода при нормальной беременности и нарушениях беременности», Американский журнал репродуктивной иммунологии, вып. 63, нет. 6. С. 587–600, 2010.
8. Sarkisova L.V., Umidova N.N., Evaluation of the effectiveness of treatment of pregnant women with anemia.// Журнал: Новый день в медицине 3(31)-2020 С.490-493
9. L. Sykes, DA MacIntyre, TG Teoh и PR Benntte, «Нацеливание на активацию иммунной системы в предупреждении преждевременных родов», European Obstetrics and Gynecology , vol. 6, вып. 2. С. 100–106, 2011.
10. HailemariamSegni, TakeleDigafeDiribaand, EliasAli. Incidence, maternalandperinataloutcomeofprematureruptureoffetalmembranecasesinJimmaUniversityTeachingHospital, SouthWestEthiopia. EC Gynaecology. 2017; September 11.
11. Zhang L.X., Sun Y., Zhao H., Zhu N., Sun X.D., Jin X. etal. A Byesianstepwisediscriminantmodelforpredictingriskfactorsofpreterm premature rupture of membranes: a case-control study. Chin. Med. J. (Engl.). 2017; 130(20): 2416-22.
12. ManishaChoudhary, SamtaBaliRathore, JaiChowdhary, SwatiGarg. Preandpostconception risk factors in PROM. Int. J. Res. Med. Sci. 2017; 3(10): 2594-.
13. SQ Wei, W. Fraser и ZC Luo, «Воспалительные цитокины и спонтанные преждевременные роды у бессимптомных женщин: систематический обзор», Акушерство и гинекология , т. 116, нет. 2. С. 393–401, 2010