

Серологическая диагностика и мониторинг инфекций,  
опасных для плода, при подготовке к беременности и во  
время беременности.  
Иммунология беременности

Гузов И. И., к. м. н.  
Клиники и лаборатории ЦИР  
<http://www.cironline.ru>  
<http://www.cirlab.ru>

Москва-Владивосток, 12 марта 2008

# To.R.C.H.: классические инфекции

- **Toxoplasma**
- **Rubella** (краснуха)
- **Cytomegalovirus**
- **Herpes**

# Неклассические инфекции

- Парвовирус В19
- Листерии
- Гепатит С

# Плод и инфекция

- Непрямое влияние – транспорт  $O_2$ , питательных веществ
- Прямое влияние – переход через плаценту и инфицирование плода
  - Вирусы опаснее бактерий
  - Редко поражают плод, кроме случаев тяжелых инфекций
    - исключения: краснуха, ЦМВ, ВПГ

# Плацента – орган иммунной системы

- Интерфероны плаценты и другие цитокины создают барьер для проникновения микробных возбудителей к плоду
- Супрессия специфического иммунитета компенсируется усилением неспецифического (врожденного) иммунитета при беременности
- Иммуноглобулины матери активно транспортируются через трофобласт к плоду

# Конфликт интересов при беременности

- Плацента подавляет реакции тканевого отторжения со стороны матери, обеспечивая выживание плода в организме матери (все функции целиком контролируются генами, унаследованными от отца)
- Материнский организм для защиты от инфекций усиливает реакции неспецифического иммунитета

# Сбой компенсации

- Возможны ситуации, когда супрессия материнского иммунитета, запускаемая плацентой для обеспечения выживания плода, снижает порог проникновения в организм матери потенциально опасных для плода микробов в количествах, способных прорвать линию защиты плаценты

# ТОРСН (факел) -инфекции

- Две особенности:
  - Имеют стадию микробэмии
  - Микробэмия носит массивный характер
  - За микробэмией следует массивная диссеминация в ткани (системное поражение плода)

# Микробэмия

- Возможна только при отсутствии или низком уровне специфических иммуноглобулинов G (IgG)
- IgG образуются в процессе иммунного ответа после первичной встречи макроорганизма с микробом
- Следовательно, ToRCH-инфекции особенно опасны для плода при первичном инфицировании во время беременности

# Важность диагностики до беременности

- Определение специфической реактивности к инфекциям ToRCH-комплекса до беременности позволяет выявить группы риска и применить меры профилактики и мониторинга специфических инфекций.

# Стадии иммунного ответа

- I стадия: иммуноглобулины M (IgM)
- II стадия: низкоавидные иммуноглобулины G (IgG)
- III стадия: высокоавидные иммуноглобулины G (IgG)

# Недавняя инфекция

- Положительные IgM, отрицательные IgG
- Положительные IgM, положительные низкоавидные IgG
- Отрицательные IgM, положительные низкоавидные IgG

# Бывшая раньше инфекция (наличие реактивности)

- Высокоавидные IgG

# Краснуха

- Проблема, специфичная для России (на Западе почти 100% женщин привито)
- Большая часть женщин переболела в детстве
- Инфекция часто протекает в легкой форме и родители не знают, что ребенок болел
- Около 10% женщин не болело краснухой
- В первом триместре беременности – поражение плода достигает более 90%

# Краснуха

- Анамнестические данные ненадежны
- Существуют эффективные вакцины
- Лечение во время беременности не существует
- Желателен стопроцентный скрининг всех женщин, планирующих беременность

# Краснуха

- Группа риска – женщины, отрицательные по IgG до беременности – нуждаются в прививке
- Прививка, случайно сделанная в цикле зачатия, не является показанием к искусственному аборту

# Краснуха

- Опасная ситуация – обнаружение IgM во время беременности – требует дополнительной диагностики в специализированных центрах методом иммуноблот

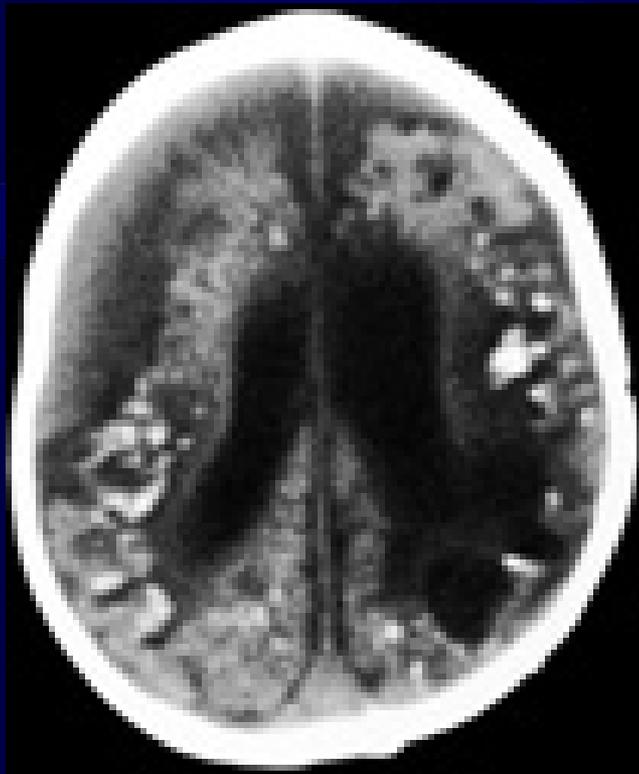
# Токсоплазмы

- Заболеваемость различна в разных регионах
- Инфицированность токсоплазмами женщин репродуктивного возраста в крупных российских городах составляет около 20% - иммунны по токсоплазмозу, не требуют лечения, не угрожаемы по токсоплазмозу во время беременности (положительные IgG)

# Токсоплазмы

- Меры профилактики очень эффективны – необходимость проведения обучения для всех женщин, адекватных к токсоплазмам
- Существуют эффективные методы лечения при беременности (спиромицин)

# Врожденный токсоплазмоз



# Токсоплазмы

- Вероятность заражения при беременности доходит до 20%
- Желателен скрининг всех женщин до беременности
- При наличии ареактивности желательно ежемесячное определение антител для своевременного выявления выража реакции и проведения лечения

# Цитомегаловирус

- Инфицированность женщин репродуктивного возраста составляет 80-90%
- Инфекция передается воздушно-капельным путем
- Профилактика не всегда эффективна
- Возможна реактивация во время беременности, но практически все тяжелые случаи осложнений связаны с первичной инфекцией во время беременности

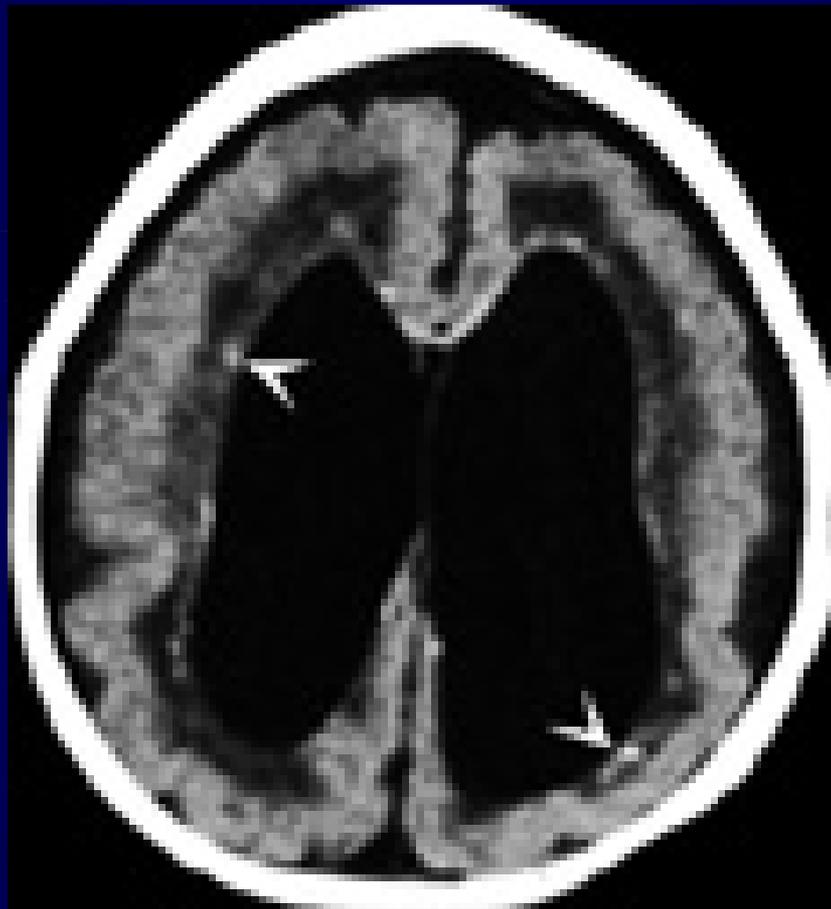
# Цитомегаловирус

- Врожденная инфекция - 1%
- 5-10% инфицированных детей имеют симптоматику при рождении
- ЯМР у новорожденных - 20-30%
- у 90% выживших детей обнаруживаются нарушения
- у 5-15% без симптомов при рождении тяжелые симптомы в более позднем возрасте (глухота)

# Цитомегаловирус

- Группа риска – женщины с отсутствием антител к ЦМВ – нуждаются в специальной просветительной работе во время беременности, желателен ежемесячный контроль в осенне-зимний период.
- При первичной инфекции матери вероятность инфицирования плода составляет 30%

# Врожденная ЦМВ-инфекция



# Герпес

- 10-20% беременных не имеют иммунитета к ВПГ
- В таких случаях плод не защищен антителами ни во время беременности, ни после родов при лактации
- Дети таких женщин попадают в группу риска по тяжелым формам герпеса в течение первого года жизни

# Герпес

- Первичная инфекция при беременности – гибель плода от энцефалита, гепатита
- Выкидыш
- Врожденные синдромы у живых новорожденных неизвестны

# Генитальный герпес

- 20-25% всех женщин
- Инфицирование плода: 0,1%
- 90% передачи: контакт с герпетическими высыпаниями в области половых путей
- Активное действие материнских антител проявляется к сроку родов
- Недоношенные дети подвержены более высокому риску заражения

# Перинатальный герпес

- 5% плодов: внутриутробное заражение – практически все случаи: первичная инфекция во время беременности
- 90% - заражение в родах при контакте с высыпаниями – в основном первичная и вторичный первый эпизод, в малом проценте случаев – рецидив (активные высыпания)
- 5% - послеродовое заражение

# Генитальный герпес

- 85% - ВПГ2
- 15% - ВПГ1

# Генитальный герпес

- Первичный – ранее не было встречи ни с ВПГ1, ни с ВПГ2 (нет антител ни к ВПГ 1, ни к ВПГ2)
- Вторичный, первый эпизод – ранее была встреча с ВПГ1, первый эпизод генитальных высыпаний (нет антител к ВПГ2, есть антитела к ВПГ1)
- Рецидив
- Бессимптомное выделение

# ВПГ1 и ВПГ2

- Значительный перекрестный иммунитет
- Вторичный первый эпизод генитального герпеса протекает легче, чем первичная инфекция, период выделения вируса короче

# Генитальный герпес

	Первичная инфекция	Вторичный первый эпизод
Появление высыпаний	Через 2-12 дней после контакта	Через 2-12 дней после контакта
Высыпания	20 дней	15 дней
Выделение вируса	12 дней	7 дней

# Бессимптомное выделение

- Эпизоды выделения вируса продолжительностью 24-48 часов
- На момент родов: 2% всех беременных женщин

# Генитальный герпес

- 5% всех беременных женщин – указание на рецидивы генитального герпеса в анамнезе
- 30% всех беременных женщин – обнаружение IgG к ВПГ2

# Генитальный герпес

- Кесарево сечение – если есть герпетические высыпания в области половых путей
- Бессимптомное выделение вируса: исключительно низкий риск заражения плода: < 1 случая на 16 000 родов
- Бессимптомное выделение: 1,4% беременных – культуральный метод
- Бессимптомное выделение: 20% беременных – метод ПЦР

# Герпес и беременность

- Стратегии лечения:
  - противовирусное лечение при первичной инфекции при беременности
  - рутинное лечение в родах при наличии генитального герпеса в анамнезе
  - выявление серонегативных женщин, попадающих в группу риска по неонатальной инфекции

# Герпес

- Поскольку инфекция передается контактным путем, проведение просветительской работы среди женщин без иммунитета позволяет резко снизить риск заболевания

# Герпес

- Рекомендуется скрининг на IgM и IgG к герпесу до беременности или в ранние сроки беременности
- Ареактивные пациентки нуждаются в более внимательном наблюдении за состоянием ребенка после рождения и в проведении дополнительных мер профилактики герпеса

# Парвовирус В19

- Один из самых мелких вирусов
- Иммуность женщин репродуктивного периода в разных популяциях разная
- В центральном регионе России – около 15% реактивно по ПВ В19
- Передается воздушно-капельным путем
- Повышение риска заражения в осенне-зимний период
- Очень высокая степень контагиозности: до 70% при близком контакте

# Парвовирус В19

- Особенно опасны маленькие дети в период вспышек инфекции
- Вероятность внутриутробного заражения при инфицировании во время беременности составляет 10%

# Парвовирус В19

- Рекомендуется скрининг на IgG и IgM до беременности или в ранние сроки беременности
- Течение в большинстве случаев бессимптомное или малосимптомное
- Рекомендуется обследование после остановок развития беременности на любых сроках

# Парвовирус и плод

- Водянка (анемия, миокардит)
- Ультразвуковой контроль

# Парвовирус В19

- Неиммунная водянка плода
  - генерализованный отек вследствие перехода воды из сосудистого русла как прямое следствие тяжелой сердечнососудистой недостаточности, индуцированной тяжелой анемией у плода

# Гепатит В

- Внутриутробная инфекция - 5%
- Внутриродовое инфицирование - 95%
- Врожденная инфекция - 90%  
хронические носители
- Новорожденные должны получать пассивную (НВИg) и активную иммунизацию (вакцина в 3 этапа) – защитный эффект в более 90% случаев

# Гепатит С

- Риск передачи плоду 6-30%
- Повышается при других сопутствующих инфекциях (ВИЧ)
- Отсутствие лечения
- Преимущество кесарева сечения не доказано
- Общая рекомендация: избегать инвазивных процедур

# Беременность есть капитальная функция женского организма

В. Ф. Снегирев

- Беременность — это то, чего не должно быть

П. Б. Медавар

- Иммунологический парадокс: сосуществование двух иммунологически разнородных организмов
- Биологический парадокс:  
взаимодействие двух разнородных эпителиев

# Иммунологическая роль плаценты

- Интересы плода:
  - Обеспечение выживания аллогенного плода в организме матери
  - Противоинфекционная защита плода
- Интересы матери:
  - Обеспечение адекватного иммунологического ответа на инфекции
  - Недопущение чрезмерной инвазии трофобласта
  - Недопущение таких влияний со стороны плодного яйца, которые могли бы нарушить жизненно важные функции организма

Беременность есть  
иммунологический  
компромисс между интересами  
матери и плода,  
обеспечивающий здоровье  
матери и плода, сохранение и  
продолжение вида



# HLA-антигены

- HLA-антигены I класса:
  - Классические HLA-A, B, C
  - Неклассические HLA-G, E, F
- HLA-антигены II класса:
  - HLA-DR, DQ, DP

# Экспрессия антигенов системы HLA на клетках плаценты

- Синцитиотрофобласт:
  - нет экспрессии HLA-антигенов I и II класса
- Цитотрофобласт:
  - отсутствие экспрессии HLA-антигенов II класса
  - незначительная экспрессия некоторых классических HLA-антигенов I класса
  - экспрессия неклассических HLA-антигенов I класса (HLA-G, E, F)
- Клетки Кащенко-Гофбауэра:
  - выраженная экспрессия классических HLA-антигенов I и II класса

# Роль HLA-конфигурации супругов в патологии

- Совпадение супругов по HLA-антигенам II класса, прежде всего по HLA-DR является фактором риска развития:
  - невынашивания беременности и бесплодия
  - развития в дальнейшем некоторых аутоиммунных заболеваний (системная склеродермия)  
(теория материнского и фетального химеризма)

# Лейкоциты эндометрия

	Эндометрий вне беременности		Ранняя децидуальная оболочка	
	Фоллик. фаза	Секрет. фаза	Базальная	Париетальн.
Нейтрофилы	-	+/-	+/-	-
Базофилы	-	-	-	-
Эозинофилы	-	-	-	-
В-клетки	-(+)	-(+)	-(+)	-(+)
Т-клетки	+	+	+	+
<b>БГЛ</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>+++++</b>	<b>+++</b>
Макрофаги	+	+	+++	+

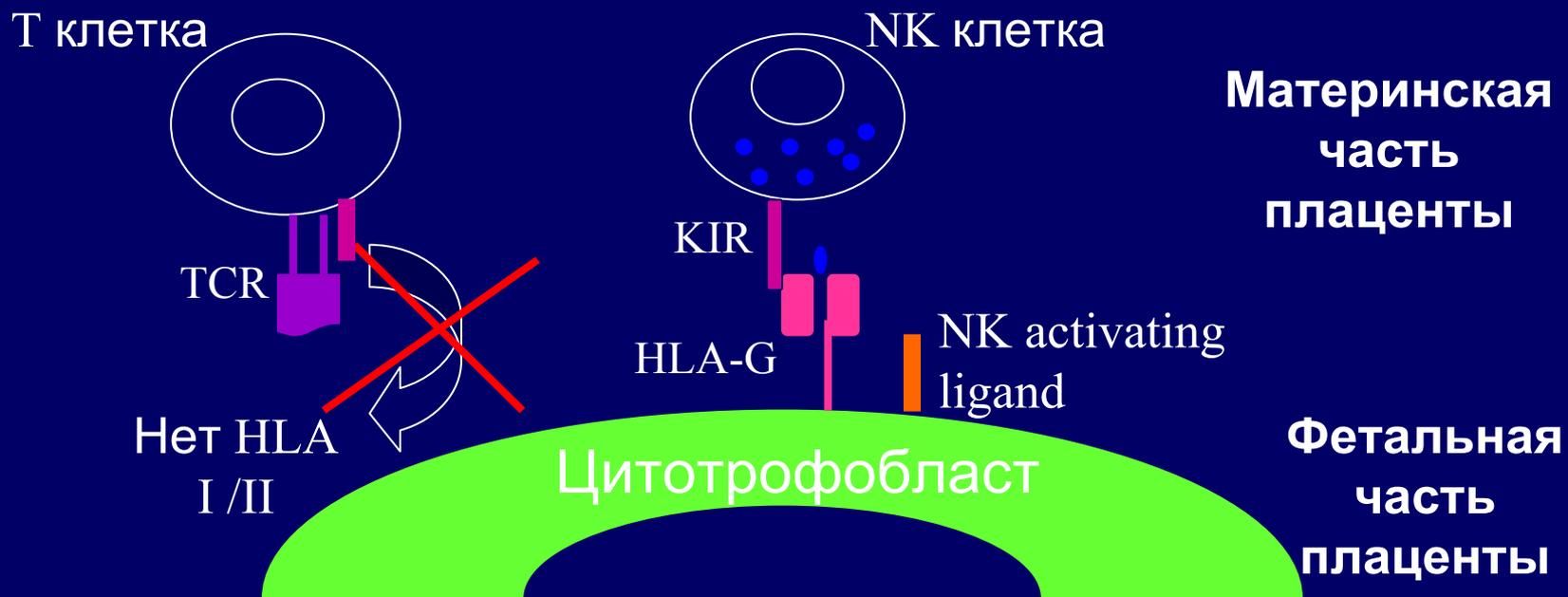
# Большой гранулярный лимфоцит — главная клетка иммунной системы эндометрия

- Large granular lymphocyte (LGL):  
CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup> mCD3<sup>-</sup>
- 70% всех лейкоцитов эндометрия
- Тесная связь с клетками  
экстравиллезного трофобласта
- Экспрессия рецепторов к HLA-G и  
HLA-C антигенам трофобласта
- Тесная связь с децидуальными клетками  
и межклеточным матриксом

# Большой гранулярный лимфоцит: мощный киллерный потенциал

- Гранулы:
  - Перфорин
  - Гранзимы
  - TIA-1
- Цитокины:
  - Интерферон-гамма
  - Тумор-некротический фактор
- Поверхностные молекулы:
  - Fas-лиганд (CD184)
- Способность к активации под действием интерлейкина-2

# Выключение киллерной активности цитотрофобластом



# HLA-G и БГЛ

- Связывание KIR (killing inhibitory) рецептора с молекулой HLA-G на поверхности клеток цитотрофобласта выключает киллерную активность БГЛ и переключает БГЛ на выработку цитокинов иммуносупрессорного типа

# Цитокины

- Общее название разнородной группы растворимых белков и пептидов, которые играют роль гуморальных регуляторов в нано- и пикомолярных концентрациях, и которые при нормальных или патологических условиях модулируют функциональную активность клеток и тканей.

# Цитокины

- Интерлейкины
- Интерфероны
- Тумор-некротические факторы
- Ростовые факторы
- Семейство трансформирующего фактора роста

# Иммунная девиация как фактор выживания плодного яйца

- Иммунная девиация (отклонение) — один из главных механизмов выживания трансплантата
- Иммунная девиация — переключение иммунного ответа на трансплантат с цитотоксического на гуморальный или иммуносупрессивный тип
- В основе иммунной девиации лежит изменение типа цитокинов, вырабатываемых Т-клетками-хелперами

# Популяции лимфоцитов

- Т-лимфоциты (CD3)
  - Т-хелперы (CD4)
    - Th0 (IL2)
    - Th1 (IL2, IFN-gamma, IL12, TNF-alpha)
    - Th2 (IL4, 5, 6, 10, 13)
    - Th3 (TGF-beta)
  - Т-киллеры (CD8) (перфорин, гранзимы, лимфотоксины  $\alpha$  и  $\beta$ , Fas-лиганд)
- В-лимфоциты (CD20) (антитела)
- NK-клетки (CD16, CD56) (перфорин, гранзимы, TNF-alpha, IFN-gamma)

# Иммунная девиация при беременности

- При нормальной беременности происходит переключение иммунного ответа с хелперного первого типа на второй и третий типы, что приводит к нормальной дифференцировке трофобласта и созданию иммунологической привилегированности матки

# Иммуно-эндокринные взаимодействия в плаценте

- Прогестерон в высоких концентрациях оказывает выраженное супрессивное действие на цитотоксическую активность БГЛ
- БГЛ не имеют рецепторов к стероидным гормонам
- Данное действие опосредуется децидуальными клетками — высокоспециализированными фибробластами эндометрия
- Децидуальные клетки вырабатывают пролактин, также включющийся в местную цитокиновую регуляцию в матке
- Следовательно, гормоны плаценты участвуют в паракринном контроле плацентарной функции

# Иммуно-эндокринные связи при беременности

- Цитокины плаценты в высоких концентрациях поступают в кровь и оказывают системное иммуномодулирующее действие:
  - Супрессию цитотоксического ответа
  - Активацию факторов естественного иммунитета
- Таким образом, цитокины плаценты начинают играть роль гормонов беременности

# Еще один парадокс

- Эндокринное действие паракринных факторов и паракринное действие гормонов является уникальной особенностью беременности у млекопитающих

# Молекулярные факторы иммунологического взаимодействия клеток и тканей плаценты

- Белки эндометрия (транстиретин)
- Интегрины
- Металлопротеиназы
- Цитокины
- Стероидные и пептидные гормоны
- Система комплемента
- Антитела
- Хемотаксины
- Простагландины и лейкотриены
- Нейромедиаторы
- А также их рецепторы, ингибиторы, модуляторы транскрипции и трансляции, модуляторы модуляторов транскрипции и трансляции ☺

# Блокирующие антитела

- Традиционный взгляд: антитела против эпитопов трофобласта, не способные вызывать активацию системы комплемента
- Современный взгляд: отсутствие активации системы комплемента в интерфазе трофобласт—децидуальная оболочка есть результат местного действия цитокинов

# Инвазия трофобласта

- Факторы, способствующие инвазии
  - IL1 $\beta$
  - IL15
  - IL3 (фактор, устраняющий отрицательное действие АФС на инвазию трофобласта)
  - IL10
  - M-CSF (усиливает пролиферацию)
  - LIF (важная роль в ремоделировании трофобласта)
- Факторы, способствующие трансформации трофобласта и образованию синцитиотрофобласта
  - TGF $\beta$ 1, 2, 3
  - гипоксия (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ )

# Ремоделирование спиральных артерий

- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- PlGF (placenta growth factor)

# Факторы, обеспечивающие выживание трофобласта

- Факторы, запускающие апоптоз трофобласта:
  - TNF $\alpha$
  - IFN $\gamma$
- Факторы, снимающие апоптоз-индуцирующее действие:
  - EGF (epidermal growth factor)
  - MIC-1 (macrophage inhibitory cytokine 1, концентрация в периферической крови повышается в 15 раз)

# Факторы, влияющие на синтез гормонов плаценты

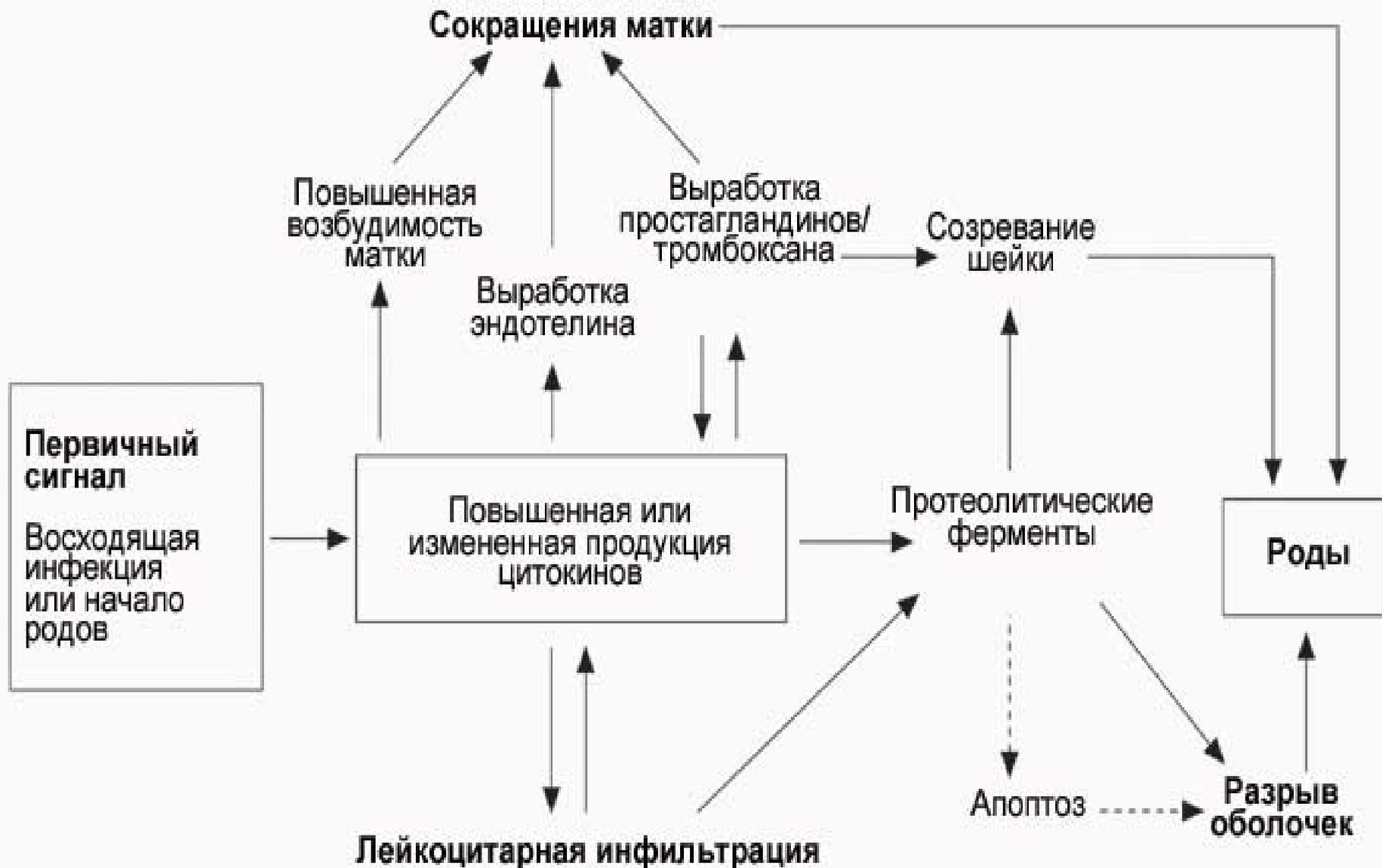
- hCG
  - IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF, LIF, IL6 (стимуляция)
  - TGF $\beta$  (подавление)
- hPL
  - IL6, TNF $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF (стимуляция)
- CRH, АСТН
  - IL6, IL1 $\beta$
- прогестерон
  - противоречивые данные о влиянии IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$
- эстрадиол
  - IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$  (стимуляция)

# Иммунный надзор и защита от микробов

- Интерфероны трофобласта
  - IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\omega$ , IFN $\gamma$ , htIFN (IFN $\tau$ )
- M-CSF

Сходство трофобласта с макрофагом:  
фагоцитоз, инвазивность, выработка цитокинов,  
рекрутирование клеток иммунной системы в очаг  
инфекции, экспрессия цитокиновых рецепторов

# Роль цитокинов в запуске родов в норме и при восходящей инфекции



# Резюме

- **Существование беременности в иммунологически чуждом окружении обеспечивается сложной системой взаимодействия факторов, вырабатываемых обоими организмами, причем ведущая роль в этом принадлежит цитокинам и гормонам беременности**
- **Сосуществование двух организмов носит временный характер, и к концу беременности иммунорегулирующая функция плаценты почти полностью исчерпывается**
- **Поскольку большинство данных получено *in vitro*, многие закономерности иммунологических взаимоотношений матери и плода несомненно будут пересмотрены**
- **Представления о беременности как об иммунодефицитном состоянии должны быть признаны устаревшими. Функционирование иммунной системы матери при беременности является особой физиологической формой иммунного статуса.**