

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.

д.м.н., проф. Потапнёв М.П.

Минск, 2009



Основные вопросы.

- Иммунологические основы размножения.
- Физиологическая беременность как пример успешной формы гаплоидентичной трансплантации. Иммунология имплантации. Периоды беременности и их иммунологическое сопровождение.
- Невынашивание беременности, выкидыши и участие иммунной системы в этих процессах.
- Гемолитическая болезнь новорожденных, ее иммунодиагностика и иммунотерапия.

Иммунологические основы размножения.

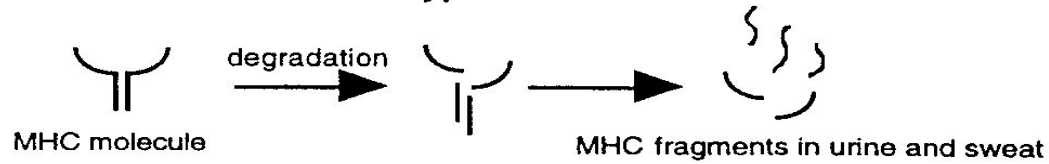
Главный комплекс гистосовместимости (HLA классов I, II, III) определяет иммунное распознавание чужеродных антигенов Т клетками и ЕК клетками. Дистальнее (короткое плечо хр.6) генов неклассических молекул HLA класса I (HLA- G и HLA -F) расположены гены рецепторов обоняния.

2. Сексуальное предпочтение отдается особям с
 - гетерозиготным (отличным от такового у женской особи) набором молекул HLA класса I (HLA-A, HLA-B) и HLA класса II (HLA-DR и др.). Это обеспечивает лучшую имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в матке (HLA-DR), предотвращает спонтанный аборт (HLA-B), повышает устойчивость к внутриутробной инфекции (HLA класса I).

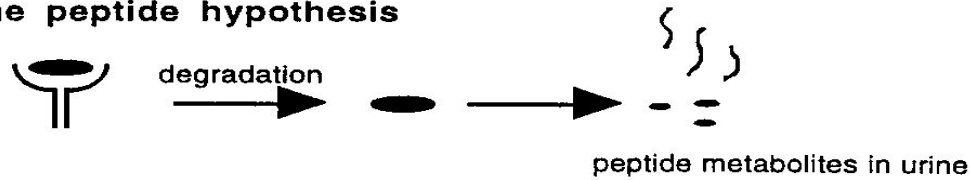
Иммунные теории сексуального предпочтения

(Penn D., Potts W., 1998).

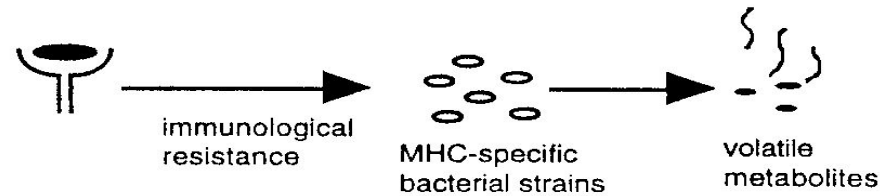
(1) The MHC molecule hypothesis



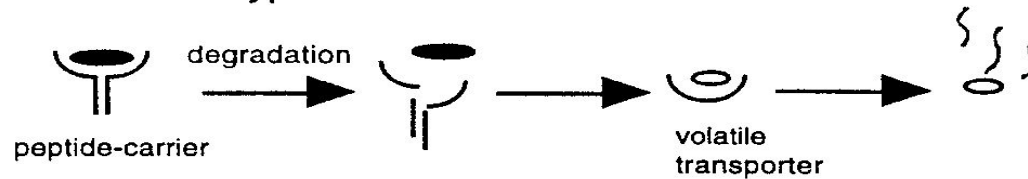
(2) The peptide hypothesis



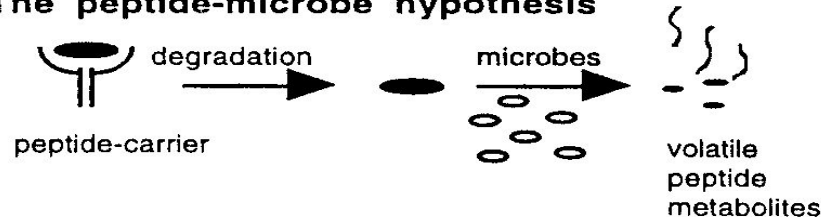
(3) The microflora hypothesis



(4) The carrier hypothesis



(5) The peptide-microbe hypothesis



Местный иммунитет женской половой системы.



Мукозальный иммунитет женских половых путей

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ	<i>Влагалище</i>	<i>Шейка матки</i>	<i>Матка</i>	<i>Фаллопиевы трубы</i>
Секрет. IgA	++	++	-	++
Сыворот. IgG	+	+	-	-
Дендр. клетки	++	++	-	++
Субэпител. CD4 ⁺ и интраэпител. CD8 ⁺ Т клетки	++	++	-	++

Иммунология беременности

- 1. Появляется плацента, функционирующая 40 недель.
- 2. Сохраняется локальный противoinфекционный иммунитет.
- 3. Подавляется трансплантационный иммунитет к антигенам плаценты (в связи с отсутствием HLA-A и HLA-B, наличием HLA-G) и плода (в связи с локальной активностью T reg, половых гормонов/прогестерон).
- 4. Поддерживается локальное иммуносупрессорное состояние, в том числе за счет Th2 -типа иммунного ответа, M2 (гомеостатических) макрофагов.
- 5. HLA-G на трофобластах плаценты взаимодействуют с ингибиторными ILT2 и ILT4 рецепторами ЕК, макрофагов, Т клеток.
- 6. Плод не отвечает на аллоантигены матери благодаря «центральной» клональной делеции аллореактивных Т клеток (с 9 недель беременности).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

I триместр	II триместр	III триместр
<p>Стимулированные аллогенами плазмы спермы Treg. активируют ДК матки, которые обеспечивают созревание ЕК клеток, секретирующих цитокины/хемокины для <u>имплантации</u> эмбриона</p>	<p>Доминирование T reg. клеток в плаценте и периф. крови, подавляющих Th17 клетки и регулирующих баланс Th1/Th2 клеток</p>	<p>Клетки плода содержат дифференцированные клетки с генотипом, отличным от матери. В пуповинной крови возрастает количество «зрелых» Т клеток и ЕК, способных распознавать аллоантигены матери</p>
<p>Клетки: ЕК (70%), Мф. (20%), Т кл. (3-10%), ДК (1,7%). В кл. нет. Цитокины: LIF, IL-1, IL-6, IL-11, VEGF, HP-EGF, TGF-b</p>	<p>Клетки плаценты содержат ЕК (70%), ДК (15%), Т кл (5%) . T reg. >> Th17, Th2 > Th1</p>	<p>Количество Th1 и Th2 клеток в пуповинной крови возрастает. Повышение уровня цитокинов (TNF-a, IL-1b, IL-6) подготавливает организм матери к родам</p>

Уровни содержания функциональных иммунных клеток при нормальной беременности (Saito, 2010; Shakhawat, 2010)

<i>Клетки</i>	<i>Периферическая кровь</i>	<i>Матка</i>
Th1	-	--
Th2	+	++
Th17	н/-	++
T reg.	++	++++
Mac.	CD14+HLA-DR+CD11c+ CD80+CD86+CD36+IL-1 β /TNF α +	CD14+HLA-DR++CD11c++ CD80+CD86+ CD36++IL-10+

Примечание: - снижение, -- значительное снижение, + увеличение, ++ значительное увеличение, ++++ доминирование, н/- нормальное или сниженное

Бесплодие = отсутствие зачатия в течение 2 лет супружеской жизни (10 – 15% семей).

Причины:

- 10% - генетич. аномалии,
- 90% - эпигенетические нарушения:
 - - анатомические нарушения,
 - - хр. воспалит. процессы малого таза,
 - - недостаточность фертильности спермы,
 - - недостаточная овулярная концентрация прогестерона,
- иммунологические факторы.

Иммунологические причины бесплодия *(Кэллет, 2010)*

- Антиспермальные антитела.
- Антиовариальные антитела.
- Повышенный уровень CD19+CD5+ В клеток в периф. крови ($> 10\%$).
- Повышенный уровень ЕК клеток в периф. крови ($> 12\%$).
- Совпадение HLA-генотипов мужчины и женщины.
- Отсутствие Treg клеток ведет к бесплодию и самопроизвольным абортам у экспериментальных животных.

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН).

Разрушение эритроцитов новорожденных в результате взаимодействия с антиэритроцитарными антителами (IgG) матери.



Rh D+



Rh D-

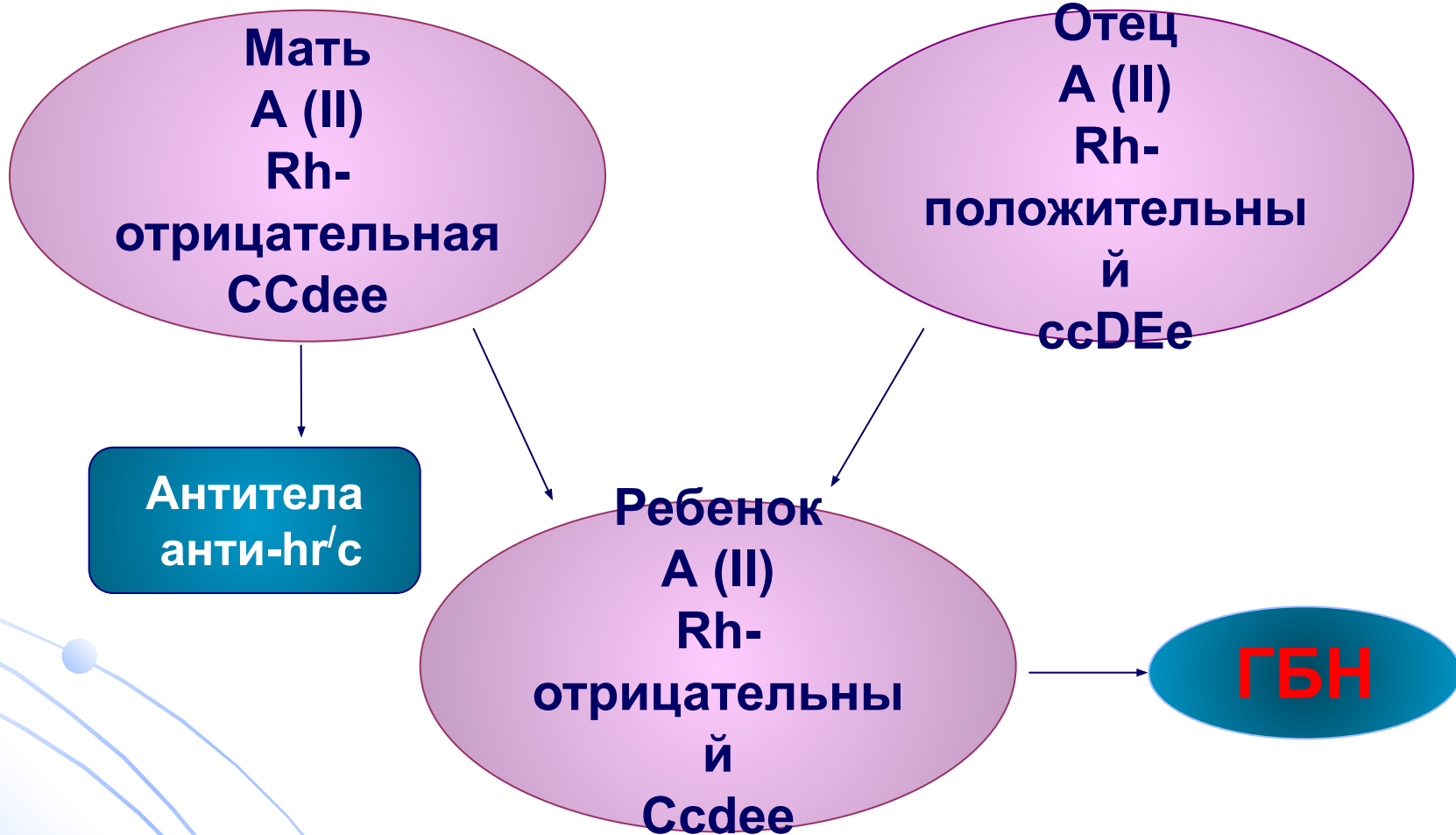


Rh D+

ГБН

- Антиэритроцитарные антитела матери, которые могут привести к смерти плода, направлены к антигенам системы Резус (анти Rh D, анти Rh c), Kell (анти K). ГБН чаще всего возникает (в 80% случаев) при несовместимости матери и плода по Rh антигенам эритроцитов
- Антиэритроцитарные антитела матери к антигенам системы АВ0 редко, но также (в России – 0,6%, в Китае – 20%) могут вызывать разрушение (лизис) эритроцитов плода, особенно если у матери 0 (I) группы крови, а у плода – А(II) группа крови.
- ГБН возникает при наличии иммунологического конфликта матери и плода в 9-10% случаев при первой беременности и в 42-49% случаев - при второй беременности.

Случай развития ГБН у новорожденного при несовместимости по антигенам С-с системы Rh



ЗПК – только по индивидуальному подбору крови (фенотип CCdee)

ГБН

- Профилактика: постановка беременных на учет в срок 9 недель.

- Иммунодиагностика (беременной):

1. Определение группы крови беременной по системе АВ0 в реакции гемагглютинации.

2. Определение группы крови по системе Резус (Rh) в реакции гемагглютинации.

3. Определение антиэритроцитарных антител в сыворотке крови в реакции гемагглютинации.

4. Иммуногематологическое обследование отца при RhD-матери.

5. Иммуногематологический мониторинг матери при RhD- и/или наличии/возрастании титра антиэритроцитарных антител в течение беременности.

- .

ГБН

- Постановка диагноза:

1. Клиническая.

2. Лабораторная диагностика (пуповинная кровь, кровь новорожденного):

гемолиз сыворотки крови,

определение группы крови плода (RhD+)

прямая реакция Кумбса с эритроцитами плода (+),

высокий титр антиэритроцитарных антител.

- Лечение:

- *Беременной:* введение 300 мкг анти-RhD иммуноглобулина при родах, при повторных беременностях – в начале III триместра (28 недель).

- *Новорожденного:* консервативное, фототерапия, переливание компонентов крови вплоть до ЗПК (с индивидуальным подбором), симптоматическая медикаментозная терапия.

Диагностика ГБН

Прямая реакция
Кумбса
Rh-

**положительны
е
эритроциты
крови плода с
анти-Rh
антителами
на
поверхности**

Непрямая реакция
Кумбса

**Сыворо
тка
крови
матери**

**Rh-
положител
ьные
эритроцит
ы
донора**

**Rabbit
anti-human IgG**

**Гемагглютинация
эритроцитов при
наличии
анти-Rh антител**

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- Иммунологические механизмы сопровождают беременность при выборе партнера, имплантации оплодотворенной яйцеклетки в слизистую матки, формирования плаценты (ангиогенез), поддержания местного противoinфекционного иммунитета, формирования неответчаемости иммунной системы матери на аллоантигены плода, неответчаемости иммунной системы плода на антигены матери, родах.
- Бесплодие, а также осложнения беременности и родов (ГБН) сопровождаются иммунологическими отклонениями, часто являющиеся их причинами и/или механизмами реализации.