

УДК 618.33-022:616.15-008.1:612.017.1

В.Ф.Мислицький,**С.С.Ткачук,****О.В.Ткачук,****І.П.Бурденюк,****М.Д.Перепелюк**Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці**МЕХАНІЗМИ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ СИСТЕМИ
КРОВІ ТА ІМУНІТЕТУ В
ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД ПРИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЯХ****Ключові слова:** кров, імунітет,
перинатальний період, внутрішньо-
утробні інфекції.**Резюме.** Наведені дані літературних джерел в яких викладені
питання вивчення дизрегуляції формування системи кровотворен-
ня та імунітету в перинатальний період при внутрішньоутроб-
них інфекціях.

Розвиток кровотворної та імунної систем організму людини починається в пізній ембріональний період, триває протягом усього фетогенезу й завершується, подібно розвитку багатьох інших систем (наприклад, травної, дихальної, нервової та ін.), після народження дитини [2, 7]. Перинатальний період (з 28 тижня гестації до 7-ої доби життя немовляти) являє собою особливий інтерес, тому що саме в цей часовий проміжок кумулюються зміни, які визначають функціональну активність клітин крові та імунної системи не тільки в період новонародженості, але й в усі наступні вікові періоди життя людини. Вивчення динаміки кровотворення та імуногенезу, а також механізмів, що регулюють їх у перинатальний період, має не тільки теоретичний інтерес, але й велике практичне значення, тому що дозволяє виявити ознаки вродженої неповноцінності й внутрішньоутробних ушкоджень цих систем, а також критерії для ранньої діагностики й прогнозу тяжких захворювань новонароджених, таких як анемія, лімфо- та мієлопроліферативні синдроми, бактеріальні й вірусні інфекції тощо [3, 5].

Система крові внаслідок необхідності вирішування різноманітних завдань, які стоять перед нею, має складну високоорганізовану ієрархічну структуру.

При дії на організм різних за своєю природою екстремальних факторів відбувається каскадна активація єдиного механізму регуляції кровотворення. Пусковою ланкою, що визначає адаптивну відповідь кровотворних тканини, при цьому є центральні нейроендокринні механізми [1, 4]. Наступна активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової та симпато-адреналової систем [18, 19] веде до розвитку феномена гіперплазії кровотворної тканини кісткового мозку й збільшення клітинності периферичної крові. Під дією глюко-

кортикоїдів і катехоламінів посилюється міграція Т-лімфоцитів - регуляторів у кістковий мозок [21]. Т-клітини підвищують функціональну активність резидентних макрофагів, стромальних механоцитів, ендотеліальних і жирових клітин, які формують гемопоезіндукуюче мікрооточення (ГІМ) [7].

Елементи ГІМ у кооперації з Т-лімфоцитами визначають проліферативний і диференціувальний статус кровотворних клітин - попередників шляхом посилення продукції гуморальних регуляторів (цитокінів, глікозаміногліканів) [6, 8] і міжклітинних взаємодій, які приводять до збільшення формування клітинних асоціацій [6, 9]. Крім того мають місце прямий (рецепторний) і опосередкований (через Т-лімфоцити, макрофаги і стромальні механоцити) впливи гормонів мозкового і кіркового шарів надниркових залоз, а також вегетативних нервових стимулів на кровотворні клітини, які ведуть до синхронізації і підвищення їх проліферативних і диференціувальних потенцій [4, 10]. Зміни з боку системи крові і механізми, що лежать в їх основі є, в значній мірі, неспецифічними, але конкретна реакція системи крові залежить від природи діючого подразника [9].

Досліджуючи патогенез різноманітних розладів у плода при ВУІ, необхідно зупинитися на закономірностях формування його імовірного статусу. Установлено, що лімфоцити виявляють у периферійній крові ембріона лише на 7-8 тижнях внутрішньоутробного розвитку. У крові плода зрілі В-лімфоцити знаходять на 12-15-му тижнях розвитку, вмісту ІqG у крові плода до 17 тижня вагітності складає в середньому 0,1 г/л до 32-го тижня зростає до 0,4 г/л., а в новонароджених складає 1 г/л. Високий рівень ІqG у новонароджених зростає не стільки за рахунок їх активного синтезу, скільки за рахунок трансплацентарного

переходу [23].

Імуноглобіліни класів М, А, Е не поступають трансплацентарно від матері [23]. Синтез IqА плодом розпочинається на 13-14-му тижнях, однак його рівень аж до народження дитини залишається низьким, так само як і рівень IqМ. До 19-го тижня гестації кров плода містить усі компоненти системи комплементу [33]. Вміст фракцій С3 і С4 в крові плода до моменту пологів сягає 50-75% рівня материнського. Однак рівень мембрано-токсичного комплексу С8 і С9 ледь сягає у новонароджених 10% аналогічних показників у дорослих [12].

Низький вміст С3 в крові плода і новонародженого зумовлює недостатню опсонізуючу активність плазми й високу чутливість до патогенного впливу збудників ВУІ [23].

Серед систем гуморального захисту плоду певне значення належить навколоплідним водам, в яких знайдені лізоцим, -лізин, трансфери, імуноглобуліни класів А і G [12].

Як уже говорилося вище, в плода і новонародженого має місце фізіологічна недостатність фагоцитозу, зумовлена низьким хемотаксисом і адгезією фагоцитувальних клітин, недостатнім утворенням лейкоцитами бактерицидних вільних радикалів - супероксид-аніону, синглетного кисню, перекису водню, гідроксильного радикалу.

З цього зрозуміло, що фізіологічний імунодефіцит плода і новонародженого зумовлює їх високу чутливість до цитопатогенного впливу інфекції [23].

Антигенна стимуляція імунної системи плода при внутрішньоутробному інфікуванні не завжди супроводжується її адекватним регулюванням, зумовленою характером збудника. Наприклад, дослідження крові плода (отриманої за допомогою кордоцентезу) на 21-му тижні вагітності, ускладненої ВУІ з віремією, показало розвиток лімфоцитозу зі збільшенням рівня NK у крові плода [17]. У той же час, за даними низки дослідників [7], при бактеремії має місце збільшення ПЯЛ, але субпопуляції лімфоцитів не зазнають змін [9].

Розвиток ВУІ плода виникає на тлі вираженої депресії клітинного імунітету, а можливо є й головним етіологічним чинником пригнічення активності Т-системи лімфоцитів, зокрема, Т-хелперів [10]. Депресії Т-хелперів може бути наслідком прямого вибіркового впливу вірусів, найпростіших, грибків та іншої інфекції й слугуватиме вигідним фоном, який сприяє інфікуванню плода. Згідно даних [16], у новонароджених, які народилися від матерів із вогнищами інфекції, низьке продукування інтерферону лейкоцитами. Імунодепресія в

новонароджених зберігається впродовж 6-ти місяців і більше, будучи основою для формування імуноопосередкованої патології.

Стан специфічних імунологічних механізмів захисту вагітних, які зумовлюють можливість внутрішньоутробного інфікування плода, важко оцінити, позаяк імунний статус людини надзвичайно лабільний і в значній мірі зумовлений сукупністю взаємопов'язаних чинників: біологічними особливостями збудника, станом імунологічної реактивності організму, гормональним балансом, дозою й шляхами проникнення інфекційного агента в організм матері і плода.

З огляду на це, не приходиться очікувати проявів яких-небудь стереотипних змін з боку Т- і В-систем лімфоцитів вагітних у відповідь на антигенну стимуляцію при внутрішньоутробному інфікуванні.

В-система лімфоцитів (СД19 лімфоцити) представлений В1- і В2-субпопуляціями.

В1-субпопуляція покидає кістковий мозок ще в ембріональному періоді. Фізіологічна регенерація В1-лімфоцитів підтримується в черевній та плевральній порожнинах. В1-лімфоцити забезпечують синтез антитіл тільки класу IqМ без взаємодії з Т-хелперами у відповідь на вплив антигенів полісахаридної природи. Не доведена можливість реакції В1-лімфоцитів на білкові антигени [4]. Значення субпопуляції В1-лімфоцитів у розвитку внутрішньоутробного інфікування плода практично не досліджено. Є лише узагальнюючі дані про роль В-лімфоцитів у патогенезі ВУІ без диференціювання їх на В1- і В2-субпопуляції [9].

Найважливішими клітинними елементами в забезпеченні специфічних імунологічних механізмів захисту є В2-лімфоцити. Після дозрівання в кістковому мозку вони поступають у системний кровообіг і заселяють В-залежні зони селезінки і лімфатичних вузлів.

В2-лімфоцити, забезпечують розвиток імунних або алергійних реакцій за рахунок продукції відповідних антитіл на тлі антигенної стимуляції й плазматизації лімфоїдної тканини.

Основною субпопуляцією СД3 Т-лімфоцитів є СД4 Т-лімфоцити-хелпери, які забезпечують включення в імунну відповідь В-систем лімфоцитів і СД8-цитотоксичних Т-лімфоцитів. СД8-Т-лімфоцити є ефекторною ланкою розвитку клітинно-опосередкованого імунітету і реакцій гіперчутливості сповільненого типу (клітинних реакцій) у відповідь на дію бактерій, вірусів, найпростіших, грибків та інших антигенів і алергенів [7].

Установлено, що навіть нормальний перебіг вагітності формує імунодефіцит зумовлений зниженням загальної кількості Т- і В-субпопуляцій

лімфоцитів.

Фізіологічний імунodefіцит вагітних зумовлений у значній мірі, розвитком гормонального дисбалансу, пов'язаного зі змінами функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадотропної системи й інтенсивністю продукції гормонів і цитокінів плацентою. Імуносупресивна дія притаманних АКТГ, кортикостероїдами, хоріальному гонадотропіну, естрогеном, прогестерону секреція яких при вагітності різко зростає. Імуносупресивною дією у вагітних володіють також низка гормонів і цитокінів, які продукуються плацентою і плодом. Це, зокрема ІЛ-1 низькомолекулярний фактор росту В-лімфоцитів, які блокують проліферативні процеси і цим забезпечують захист плода від імунного цитолізу [6].

Плацента і плід синтезують також -фетопротин, уромодулін, білковий фактор трофобласта, естрогени АКТГ, кортизола, простогландін Е, [Стефані, Вольтищев, 1996]. Останні викликають розвиток імуносупресії і тим самим, з одного боку, пригнічують імунні реакції, а з іншого боку - полегшують внутрішньоутробне інфікування плода при проникненні збудника через плацентарний бар'єр [20].

У вітчизняній літературі присвяченій імунному статусу вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням плода, констатується, що для жінок із вогнищами інфекцій, характерні пригнічення клітинного імунітету й відсутність вираженої реакції з боку гуморального імунітету, що є однією з ланок патогенезу ВУІ.

Більшість дослідників [23, 27, 28] вважають індуковану імуносупресію у вагітних провідною ланкою патогенезу розвитку ВУІ плода.

Однак існують протиріччя в поглядах на характер порушень клітинного і гуморального імунітету при вагітності. В одних дослідженнях [28, 29] спостерігали зниження абсолютного вмісту Т-лімфоцитів СД3 за рахунок значного зменшення Т-хелперів СД4 субпопуляцій. Інші дослідники показали, що при вагітності перш за все, змінюється співвідношення регуляторних Т-лімфоцитів у бік супресуючих субпопуляцій.

Донедавна здавалося очевидним, що супресуючі імунні відповіді забезпечуються однією субпопуляцією СД8 Т-лімфоцитів супресорів.

Зараз погляди на механізми супресій імунної відповіді змінилися.

На даний час заперечується існування лімфоцитів, спеціалізованих винятково на супресії. Вважають, що супресорні ефекти розподілені між Th2-хелперами, які продукують імунодепресивні цитокіни (γ -інтерферон, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП); Т8+ цитотоксичними лімфоцитами, які

використовують для імуносупресії незавершений кілерний ефект (пряма супресія), і В-клітини-продуценти антитіл (опосередкована супресія). Отже супресія, як явище існує, а супресорів, як окремої субпопуляції, неналежної на до кілерів нідо хелперів, ні до В-клітин - немає [21].

Важлива роль у розвитку імуносупресії відводиться АКТГ, глюкокортикоїдам котрі подавляють продукцію прозапальних цитокінів у клітинах МФС, стимулюють апоптоз тимоцитів й індукують лізис лімфоцитів.

У вирішенні проблеми патогенезу розладів імунного статусу вагітних із ВУІ плода важлива роль належить вивченню продукції характеру взаємодії вищеперахованих цитокінів. Однак цей напрямок, поки що залишається малодослідженим і вимагає подальшого вивчення [4].

Не дивлячись на протиріччя думок у відношенні стану клітинного імунітету вагітних з ВУІ, низка дослідників [22, 25, 27, 31] доходять висновків, що вірусна інфекція викликає в імунній системі значно більші зміни ніж бактеріальна. Не існує єдиної точки зору й на причини порушень гуморального імунітету у вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням плода. Імуноглобуліни відіграють важливу роль посередників у каскадному розвитку імунної відповіді й частково зумовлюють інтенсивність ефекторних відповідей клітинного імунітету по інактивації й елімінації бактеріальних, вірусних та грибових антигенів. Дисглобулінемії є найбільш частими змінами в імунному статусі вагітних з інфекційною патологією [32]. Але є ряд досліджень, в яких автори не встановили достовірних змін рівня імуноглобулінів у периферійній крові [33].

Важлива роль у розвитку імунокомплексної патології належить активації макрофагів, тромбоцитів, нейтрофільних і базофільних лейкоцитів, лаброцитів і, відповідно, цитокінів які ними продукуються.

Висновки

1. Розвиток кровотворної та імунної систем організму людини починається в пізній ембріональний період, триває впродовж усього фетогенезу і завершується після народження дитини.

2. Вивчення динаміки формування систем кровотворення та імуногенезу, а також механізмів, що регулюють їх у перинатальний період, має не тільки теоретичний інтерес, але й велике практичне значення, позаяк слугує базою для ранньої діагностики і прогнозу тяжких захворювань новонароджених, таких як анемія, лімфо- та мієлопроліферативні синдроми бактеріальні та вірусні ураження тощо.

Література. 1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г. Акмаев // Пробл. эндокринологии. - 200. - Т.43, №1. - С.3-9. 2. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. - М., 2007, 608 с. 3. Атлас з медичної мікробіології, вірусології та імунології / під ред. А.А. Вороб'єва, А.С. Бикова. - М., 2003. 4. Бабаєва А.Г. Роль імунної системи в дисрегуляції морфогенетических процесов / А.Г. Бабаєва // Дисрегуляторная патология / Под ред. академика РАМН Г.Н. Крыжановского. - М.: Медицина, 2002. - С.366-386. 5. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. - М.: Трида-Х, 2004, 276 с. 6. Гребенюк Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету новонароджених, які страждали на перинатальні інфекції / Н.В. Гребенюк, В.Ф. Мислицький, С.М. Ващук // Клініч. та експерим. патол. - 2007. - Т. VI, №1. - С.31-33. 7. Гольмберг Е.М. Роль гемопоэзіндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитотоксических миеосупрессиях / Е.М. Гольмберг, А.М. Дычай, В.В. Жданов. - Томск: СТТ. - 1999. - 128 с. 8. Гольмберг Е.Д. Механизмы локальной регуляци кроветворения / Е.Д. Гольмберг, А.М. Дычай, Е.Ю. Шерстов. - Томск: СТТ. - 2000. - 304 с. 9. Гольмберг Е.Д. Механизмы дисрегуляції системи крові при патології / Е.Д. Гольмберг, А.М. Дычай, В.В. Жданов. - Дисрегуляционная патология. - М.: Москва, 2002. - С. - 386-395. 10. Дисрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. - М.: Медицина, 2002. - 632 с. 11. Запорожан В.Н. Перинатальная педиатрия: достижения и проблемы / В.Н. Запорожан, Н.Л. Аряев // Журн. АМН України, 2000. - №6 (2). - С. 252-263. 12. Иммунологические методы исследования: Пер. с англ./под ред. Лефковитса И., Перниса Б.-М.-М.: Мир, 1988. - 530 с. 13. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолорама. И др.: Пер. с англ. - М., 2000. - 806 с. 14. Корчинская О.А. Коррекция нарушений в системе мать-плацента-плод у женщин с цитомегаловирусной инфекцией / О.А. Корчинская // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. - Київ-Луганськ 2004. - вип. 11. - С.47-53. 15. Корчинская О.А. Особенности подготовки к беременности женщины, инфицированных цитомегаловирусом / О.А. Корчинская // Медико-социальные проблемы сім'ї. - 2003. - т.8, №2. - С.47-52. 16. Корчинская О.А. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции / О.А. Корчинская // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Зб. наук. праць. - Київ-Луганськ, 2002. - вип. 8. - С.35-38. 17. Корчинська О.О. Лікування залізодефіцитної анемії у вагітних, інфікованих вірусом цитомегалії / О.О. Корчинська // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина" - 2003. - вип. 21. - С.226-230. 18. Литвинчук В.В. Медико-соціальна характеристика тану здоров'я новонароджених та шляхи оптимізації антенатальної профілактики: Автореф. дис. канд. мед. наук. - К. - 2001. - 10 с. 19. Майборода Т.А. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку плода / Т.А. Майборода // Ультразвукова перинатальна діагностика, 2000. - № 13. - С.83-93. 20. Марков И.С. Мониторинг хронических герпесвирусных инфекций и профилактика внутриутробного заражения плода у беременных: обнадёживающая перспектива / И.С. Марков // Репродуктивное здоровье женщин. - К., 2004. - № 1. - С.6-22. 21. Мислицький В.Ф. Основи імунопатології / В.Ф. Мислицький, В.П. Пішак, С.С. Ткачук [та інші] // Чернівці: Медакадемія, 2002. - 217 с. 22. Панченко Л.А. Герпесвіруси та їх роль в патології людини / Л.А. Панченко, Е.А. Радченко, В.В. Казмирчук // Експериментальна і клінічна медицина. - Харків, 2002. - № 4. - С.66-

69. 23. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - М.: Мир, 2000. - 592 с. 24. Рожковська Н.М. Герпесвірусна інфекція при хронічній плацентарній недостатності у вагітних / Н.М. Рожковська, Л.П. Костарева // Вісник наукових досліджень. - 2005. - №2 (39). - С. 104-105. 25. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Иммунология беременности. М. РАМН, 2003. - 400 с. 26. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической гностики и клинико-морфологических сопоставл врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова // СПб.: Элби-СПб, 2002. - 352 с. 27. Чебуркин А.В. Перинатальная инфекция: Пособие для врачей / А.В. Чебуркин, А.А. Чебуркин // М., 1999. - 49 с. 28. Щитинин В.В. Антенатальная патология плода: Руководство для врачей / В.В. Щитинин, Г.И. Колпинский, Т.А. Камаева // М., 2008. - 276 с. 29. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1999. - №1. - С.17-24. 30. Ярилин А.А. Основы иммунопатологии. - М., 2001. - 372 с. 31. Arvin A., Whitley R. Herpes simplex virus infections. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Remington J., Klein J., (Eds). Philadelphia. - 2001. - P.425-46. 32. Kimberlin D.W. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era / D.W. Kimberlin, C. Y. Lin, R.F. Jacobs // Pediatrics. - 2001. - № 108. - P. 223-229. 33. Nielsen S.L. Kinetics of specific immunoglobulin M, E, A and G in congenital primary and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme linked immunosorbent assay / S.L. Nielsen // J. Clin. Microbiol. - 1998. - № 26. - P. 464-465.

МЕХАНИЗМИ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ СИСТЕМИ КРОВІ І ІМУНІТЕТА В ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ

В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук, А.В. Ткачук, І.П. Бурденюк, М.Д. Перепелюк

Резюме. Приведен анализ литературных данных по изучению вопроса изучения дисрегуляции формирования системы кроветворения и иммунитета в перинатальный период при внутриутробных инфекциях.

Ключевые слова: кровь, иммунитет, перинатальный период, внутриутробные инфекции.

MECHANISMS DISREGULATION OF BLOOD AND IMMUNITY IN PERINATAL PERIOD IN INTRAUTERINE INFECTION

V.F. Myslytsky, S.S. Tkachuk, O.V. Tkachuk, I.P. Burdenyuk, M.D. Perepeluk

Abstract. The data references are set forth in the study forming system disregulation of hematopoiesis and immunity in perinatal period with intrauterine infections.

Key words: blood, immune system, perinatal period, intrauterine infection.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №1 (59). - P.173-176.

Надійшла до редакції 30.01.2017

Рецензент – проф. І.Й. Сиддорчук

© В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук, О.В. Ткачук, І.П. Бурденюк, М.Д. Перепелюк, 2017